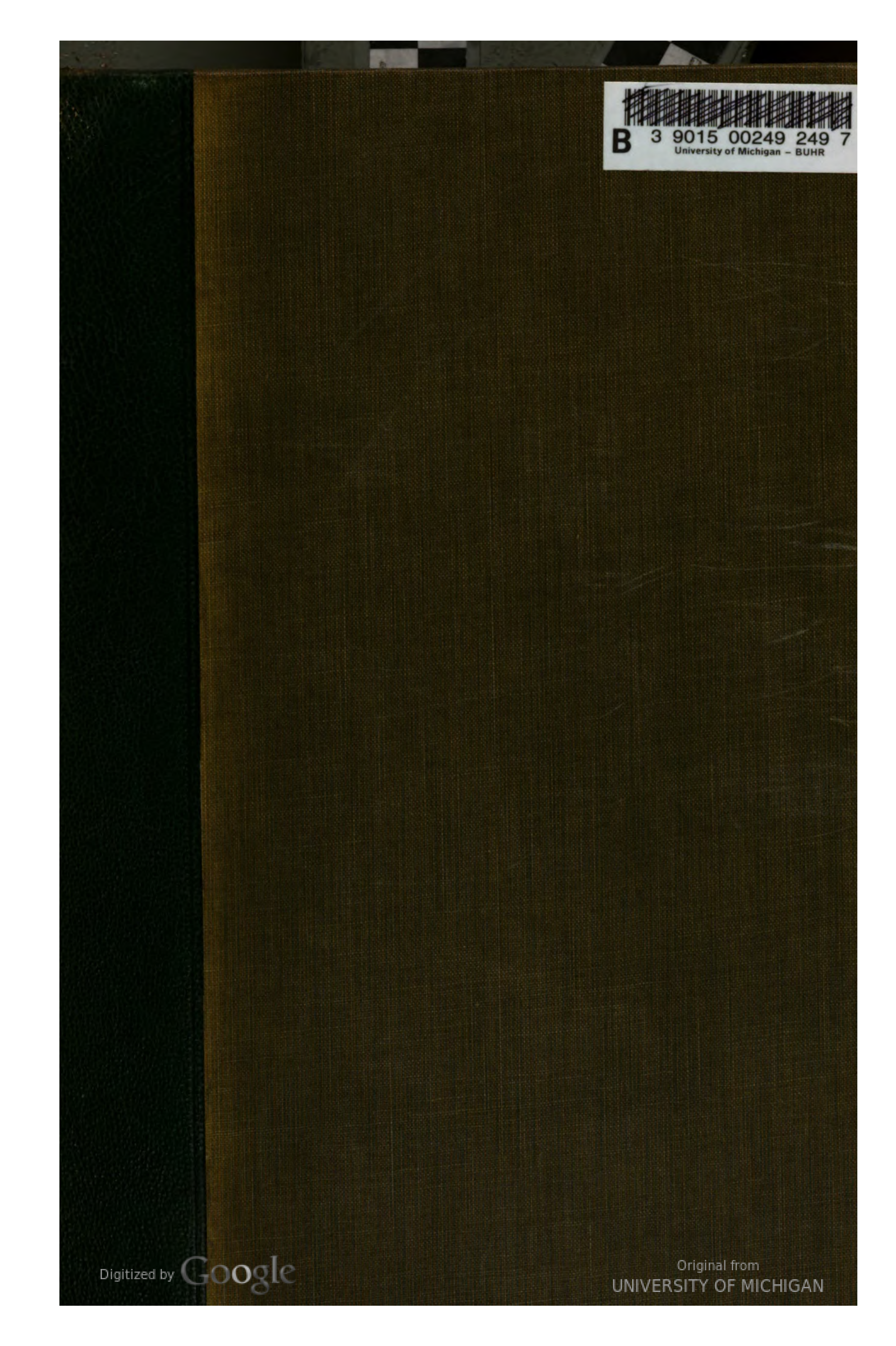
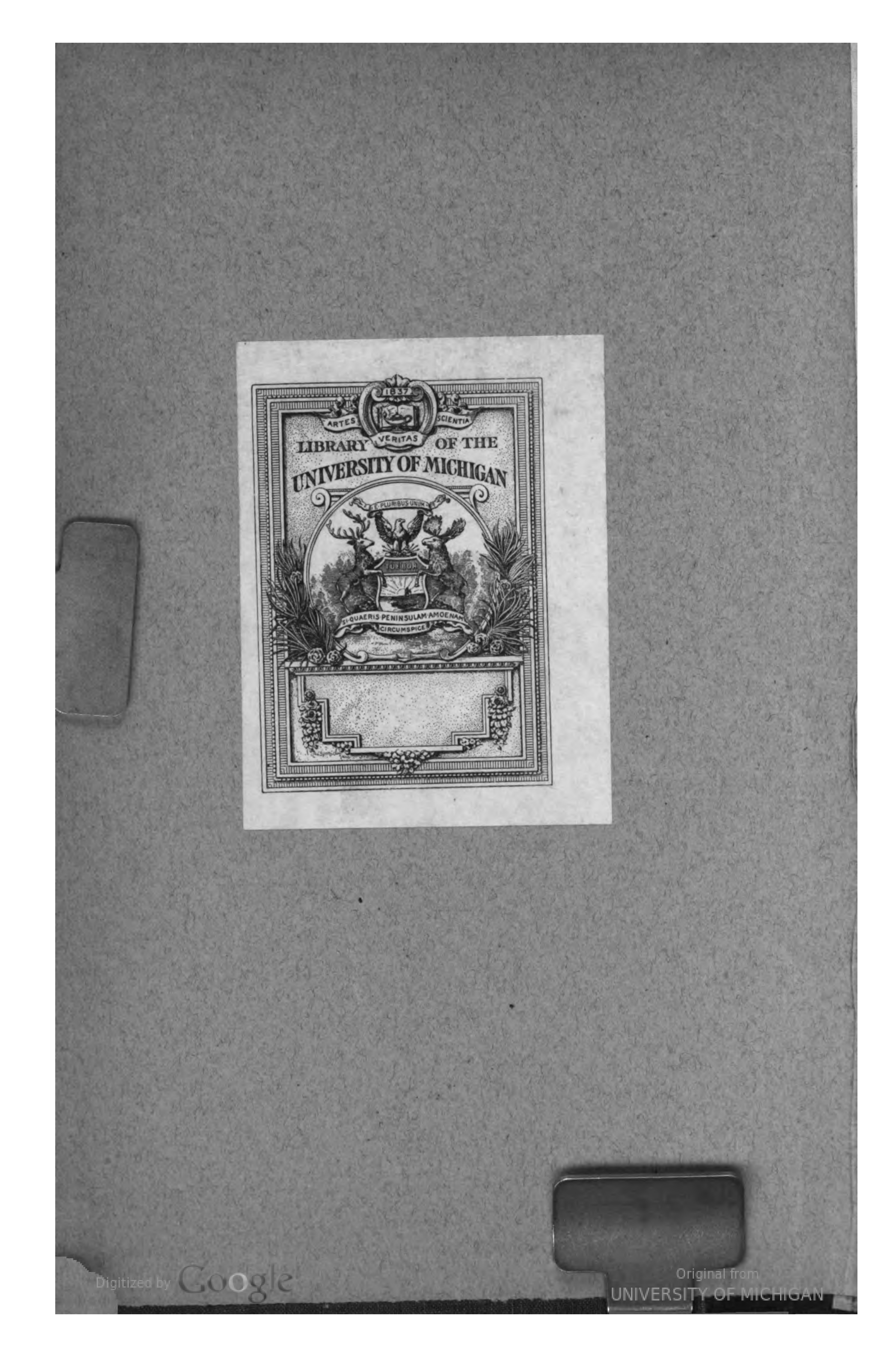
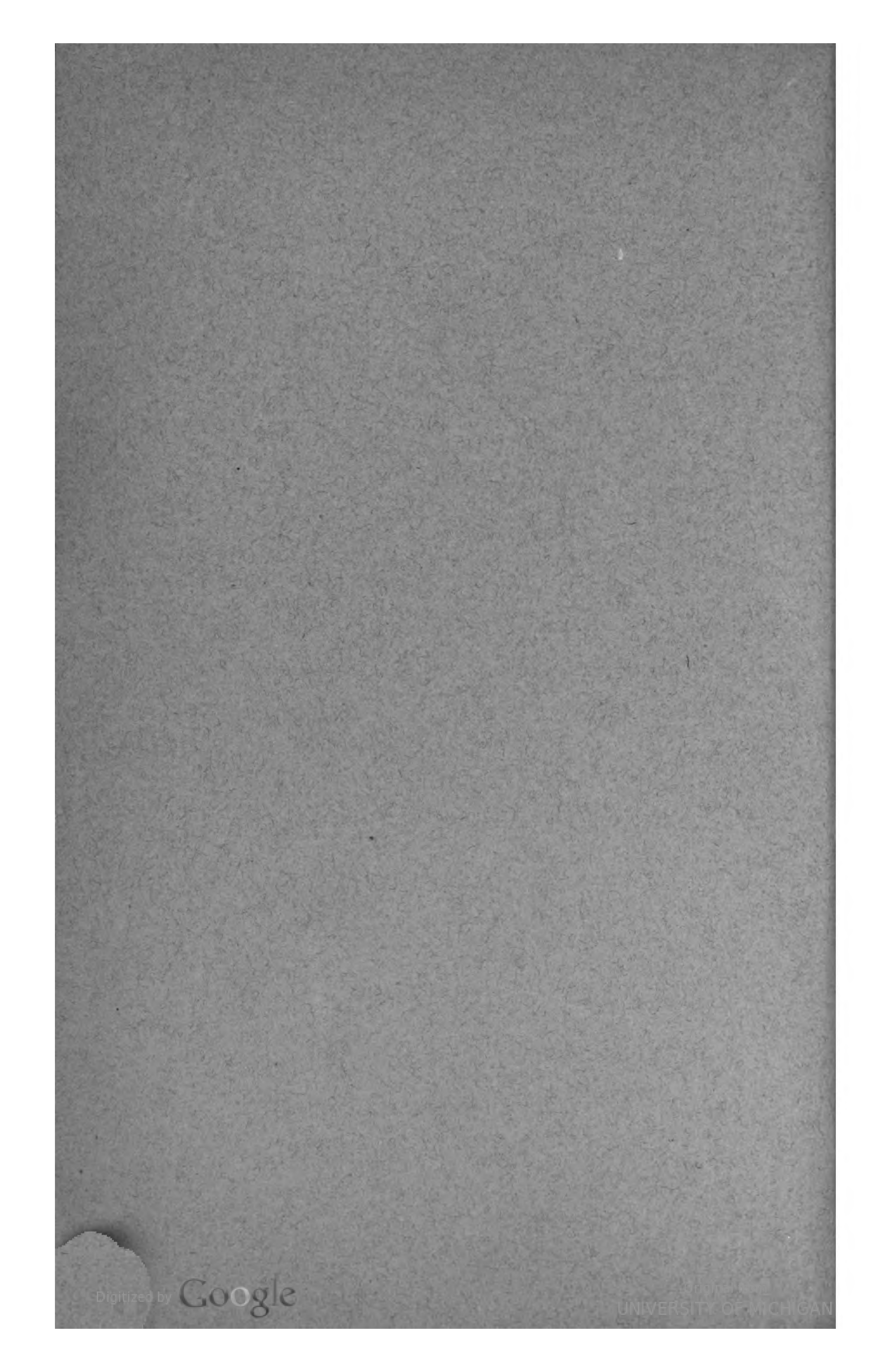



1837
ARTES
VERITAS
SCIENTIA
LIBRARY OF THE
UNIVERSITY OF MICHIGAN
E PLURIBUS UNUM
TUEBOR
SI QUAERIS PENINSULAM AMOENAM
CIRCUMSPICE





ZEITSCHRIFT

FÜR

EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

THERAPIE.

HERAUSGEGEBEN

VON

L. BRIEGER (BERLIN), H. E. HERING (PRAG),
F. KRAUS (BERLIN), R. PALTAUF (WIEN).

ZEHNTER BAND.
MIT 24 TAFELN, 13 CURVEN UND 99 ABBILDUNGEN IM TEXT.

BERLIN 1912.
VERLAG VON AUGUST HIRSCHWALD.
NW, UNTER DEN LINDEN 68.



Inhalt.

(Heft 1: Ausgegeben am 28. December 1911.)

Seite

I. Ueber ungleichsinnige Betheiligung der Kammern des Säugethierherzens beim Kammeralternans. (Experimentelle Untersuchung aus den Jahren 1907/1908.) Von Prof. H. E. Hering (Prag). (Hierzu Tafel I—III.) 1

II. Ueber Verstärkung des Alternans der automatisch schlagenden Kammern durch Vagusreizung. Von Prof. H. E. Hering (Prag). (Hierzu Tafel IV.) 6

III. Aus dem Institut für allgemeine und experimentelle Pathologie der deutschen Universität in Prag. Ueber alternirende und nichtalternirende Grössenschwankungen des Carotispulses und der Kammercontraction des Säugethierherzens. Von Doc. Dr. J. Rihl, Assistent des Instituts. (Hierzu Tafel V.) 8

IV. Die Erklärung des Herzalternans und seine Beziehung zu den intracardialen Herznerven. Von Prof. H. E. Hering (Prag) 14

V. Aus dem Institut für Pharmakologie und physiologische Chemie zu Rostock (Director: Prof. R. Kobert). Beiträge zur Kenntniss der Wirkung einiger Sapogenine und der zugehörigen Saponine auf das Blut. Von Willibald Laube 28

VI. Aus dem pharmakologischen Institut der deutschen Universität in Prag (Vorstand: Prof. Dr. J. Pohl). Der Mechanismus der Adrenalinwirkung. (Studien über den Reizzustand des Sympathicus.) Von Dr. Emil Starkenstein, Assisent des Instituts. (Hierzu Tafel VI und 3 Curven im Text.) 78

VII. Aus dem pharmakologischen Institut der deutschen Universität zu Prag (Vorstand: Prof. Dr. J. Pohl). Ueber das Verhalten von Glukosiden, insbesondere des Arbutins, im Organismus. Von cand. med. Robert Bass, Assistent des Instituts 120

VIII. Aus der chirurgisch-propädeutischen Klinik des Prof. W. A. v. Oppel in St. Petersburg. Zur Lehre über den reducirten Kreislauf. Von Dr. A. J. Heschelin 132

IX. Aus der medicinischen Klinik der Universität zu Pavia (Director: Prof. C. Forlanini). Die Oberflächenspannung der Exsudate und Transsudate. Von Dr. U. Trevisan, Assistenzarzt 141

X. Aus der medicinischen Klinik der Akademie für praktische Medicin zu Düsseldorf (Director: Prof. Dr. A. Hoffmann). Vergleichende Untersuchungen über den Eiweissgehalt des capillaren und venösen Blutserums bei gesunden und kranken Menschen. Von Walter Baggerd, Medicinalpraktikant 150

XI. Ueber Radium und seinen Einfluss auf die Körpertemperatur des Menschen. Von Hans Darms. (Hierzu Tafel VII und VIII.) . . 168



I.

Ueber ungleichsinnige Betheiligung der Kammern des Säugethierherzens beim Kammeralternans.

(Experimentelle Untersuchung aus den Jahren 1907/1908).

Von

Prof. **H. E. Hering** (Prag).

(Hierzu Tafel I—III.)

Wie ich [1]) 1908 mittheilte, habe ich einerseits an künstlich mit Ringer'scher Lösung durchströmten Hundeherzen, andererseits an natürtürlich durchströmten Hunde- und Kaninchenherzen zahlreiche Versuche über den Herzalternans gemacht und darauf hingewiesen, dass ich die Curvenbelege später veröffentlichen werde. Das soll nun in dieser Mittheilung geschehen, in der ich besonders die von mir gefundene ungleichsinnige Betheiligung der Kammern am Kammeralternans mit Curvenbeispielen belegen will, da letztere, abgesehen von den schon publicirten Curven, die periodisch wiederkehrende partielle Hypo- bezw. Asystolie klar demonstriren.

Versuche an künstlich mit Ringer'scher Lösung durchströmten Hundeherzen.

Die folgenden Beobachtungen wurden zur Zeit der Versuche über den Beginn der Papillarmuskelaction im Jahre 1907 gemacht. Wie nicht selten bei der Ringerdurchströmung, so wurde auch bei diesen Versuchen häufig Alternans beobachtet. Um die Zahl der Curven, die so wie so schon ziemlich gross ist, nicht all zu sehr zu steigern, werde ich hier nur einen Versuch anführen, bemerke aber, dass meine einschlägigen Erfahrungen auf mehr als 50 Versuchen analoger Art beruhen. Den folgenden Versuch vom 28. Oktober 1907 habe ich ausgewählt, da er eine Anzahl Besonderheiten in sich vereinigt. Die Methodik ist die bei mir übliche, die schon öfter beschrieben wurde. Verzeichnet wurde mit Hilfe der Suspensionsmethode der linke Vorhof (lA), die Spitze der rechten Kammer (r. Vsp), die Basis, d. h. die Conusgegend der rechten Kammer (r. Vb.) und durch den angeschnittenen rechten Vorhof der vordere Papillarmuskel (Pap.) der rechten Kammer. Die Verzeichnung

1) Deutsche med. Wochenschr. 9. April 1908; Münch. med. Wochenschr. 7. Juli 1908 und diese Zeitschr., Bd. 7. 10. Dec. 1909.





erfolgte an der berussten Papierschleife des elektrisch betriebenen Hering'schen Kymographions. Beschrieben wurden in diesem Versuche 5 der 260 cm langen Papierschleifen.

Wie man aus Fig. 1 ersieht, bestand zur Zeit der Aufnahme dieser Curven Kammersystolenausfall und Alternans, eine Combination von Unregelmässigkeiten, wie man sie beim Menschen bisher noch nicht beobachtet hat. Der Alternans der Kammerspitze und Kammerbasis ist gegensinnig, indem der grösseren Erhebung der Kammerbasis eine kleinere der Kammerspitze entspricht und umgekehrt.

An der Curve der Kammerbasis sieht man bei E einen vorzeitigen Schlag auftreten; es ist dies eine Extrasystole und nicht eine vom Vorhof ausgelöste Systole; das geht daraus hervor, dass zur Zeit der Systole E die Ueberleitungszeit A-V viel kürzer ist als vorher, während sie länger sein müsste, wenn es sich um eine vom Vorhof ausgelöste Systole handeln würde. Ausserdem schlägt der Vorhof rhythmisch, hat also mit der Kammerextrasystole nichts zu thun.

Was uns nun hier an dieser Kammerextrasystole E besonders interessirt, ist der Umstand, dass sie sich an der von der Kammerspitze verzeichneten Curve nicht ausprägt. An der im Alternanszustand befindlichen Kammer prägt sich also auch die Extrasystole ungleichsinnig aus, indem sie an der Kammerbasis sehr deutlich, an der Kammerspitze gar nicht merkbar ist.

In Fig. 2 sieht man die Ungleichsinnigkeit zwischen Basis und Spitze besonders in der Hinsicht, dass der Alternans der Kammerbasis fast verschwindend ist gegenüber dem starken Alternans der Kammerspitze.

In den folgenden Figuren 3, 4 und 5 sieht man in der Curve der Kammerbasis vorzeitige Systolen verzeichnet; diese Systolen sind keine Extrasystolen, sondern, wie sich aus der Ueberleitungszeit A-V und dem A-Rhythmus ergiebt, vom Vorhof ausgelöst. Mit Bezug auf die Antheilnahme der Kammerspitze an diesen Systolen verhält es sich aber gerade so, wie bei der Extrasystole in Fig. 1, denn sie treten in Fig. 3 an der Kammerspitzencurve kaum merkbar, in den Fig. 3 und 4 gar nicht auf. (Diese beiden Curven sind bei rascherem Gang der Trommel aufgenommen, was aus der Zeitmarkirung zu ersehen ist, indem jetzt die Trommel in einer Secund mehr als die doppelte Weglänge zurücklegt.)

In Fig. 4, in der an der Kammerbasis 3 Vorhofsystolen hintereinander Kammersystolen (1, 2, 3) auslösen, sieht man zur Zeit der an der Kammerbasis auftretenden zweiten Kammersystole (2) an der Spitzencurve gar nichts. Aehnlich liegen die Verhältnisse an der Papillarmuskelcurve, wovon man sich überzeugen möge.

Der Kammersystolenausfall ist also nach den vorhandenen Curven der Fig. 4 und 5 nur an der r. Vb. vermindert, nicht an der r. Vsp.

Der zur Zeit der zweiten Kammersystole der rechten Kammerbasis an der rechten Kammerspitze auftretende Kammersystolenausfall hat eine local andere Genese, als der sonst bestehende Kammersystolenausfall. Letzterer ist bedingt durch ein refractäres Verhalten der Ueberleitungsfasern, ersterer durch ein refractäres Verhalten der Fasern der suspendirten Kammerspitze.



Versuche an natürlich durchströmten Hunde- und Kaninchenherzen.

Während ich über die Versuche bei geschlossenem Thorax schon 1908 berichtet habe, sollen im folgenden die Ergebnisse der Untersuchungen am freigelegten Herzen mitgetheilt werden. Ueber die bei solchen Versuchen im Institute übliche Methodik ist schon oft berichtet worden. Das Wesentliche ist, dass ich bei diesen Versuchen die Kammern an mehreren Punkten suspendirte; ausserdem wurde immer die Thätigkeit des Vorhofes und der Arterienpuls (Hürthle'scher Tonometer), in einer Anzahl von Versuchen auch der Venenpuls oder der Pulmonalpuls mit verzeichnet, und zwar der Venenpuls mit Hilfe der Trichtermethode (wie beim Menschen), der Pulmonalpuls mit Hilfe der von Knoll angegebenen Pulmonaliscanüle. So wurden in den 24 Versuchen (17 Hunde, 7 Kaninchen) 5 Curven gleichzeitig geschrieben und hierzu in jedem Versuche mehrere (bis 8) Papierschleifen verwendet. Das mir zur Verfügung stehende Material ist demnach ein grosses, doch kann ich auch von diesem wegen der Reproductionskosten nur einige Curvenbeispiele geben.

Der Alternans wurde in diesen Versuchen immer durch Glyoxylsäure erzeugt, die in die Vena jugularis injicirt wurde. Beide Vagi wurden immer zu Beginn des Versuches durchschnitten, um keine Rhythmusstörungen durch Vaguserregung zu bekommen. Alle Thiere waren curarisirt; um die Curvenform nicht zu beeinflussen, wurde bei der Curvenaufnahme die künstliche Ventilation immer ausgesetzt.

Fig. 6 und 7 stammen vom Versuch vom 21. April 1908 (Hund, 7 Papierschleifen). Verzeichnet wurden der rechte Vorhof (r. A.), die rechte Kammer und zwar 6 mm rechts von der Coronararterie entsprechend der Gegend des Ansatzes des vorderen Papillarmuskels am Uebergang des mittleren in das untere Drittel, also mehr Spitzengegend (r. Vsp.), ferner die linke Kammer etwas unterhalb der Mitte, 2 mm links von der Coronararterie (l. V.), dann von der rechten Kammer die Conusgegend (r. Vb.) und die Carotis (C.). In Fig. 6 ist der Alternans von l. V., r. Vb. und Carotis gleichsinnig (an der Carotis sehr gering); zu diesen 3 Curven gegensinnig ist der Alternans der r. Vsp. In Fig. 7, etwas später aufgenommen, ist dasselbe zu sehen, nur Alles deutlich stärker ausgeprägt.

Fig. 8 und 9 stammen von einem Kaninchen (Versuch vom 13. März 1908, 7 Papierschleifen). Verzeichnet wurde der rechte Vorhof (r. A.), die Mitte des linken Ventrikels (l. Vm.), die Mitte des rechten Ventrikels (r. Vm.), die Conusgegend des rechten Ventrikels (r. Vb.) und die Carotispulse (C.). In Fig. 8 ist der Alternans an allen Abtheilungen gleichsinnig. Fig. 9 wurde einige Zeit später aufgenommen; links von den mittleren Coincidenzmarken sieht man kaum mehr etwas vom Alternans; die Curven rechts von den Coincidenzmarken wurden aufgenommen, nachdem das Herz einige Zeit bei ausgesetzter Ventilation geschlagen hatte, sonst war hier nichts geschehen. Jetzt sind die Curven des linken Ventrikels (l. Vm.) gegensinnig zu den beiden Curven des rechten Ventrikels, und auch gegensinnig zu der Carotispulscurve.

Fig. 10 stammt von einem Hunde (Versuch vom 16. April 1908).



Verzeichnet wurde der rechte Vorhof (r. A.), die Mitte des linken Ventrikels (l. Vm.), die Conusgegend des rechten Ventrikels (r. Vb.), die Pulmonalis (P.) und Carotis (C.).

Der Alternans ist am stärksten ausgeprägt an der Pulmonaliscurve; mit ihm gleichsinnig, aber viel schwächer, der Alternans an der Basis des rechten Ventrikels. Gegensinnig hierzu ist der nur sehr schwach ausgeprägte Alternans der Curve des linken Ventrikels; an der Carotiscurve ist der Alternans überhaupt nicht nachweisbar. Das Besondere dieses Versuches liegt noch ausserdem darin, dass trotz des starken Pulmonalisalternans kein Carotisalternans da ist, sich also die alternirende Füllung des linken Vorhofes durch die Pulmonalis bei der Contraction des linken Ventrikels wieder ausgleicht.

Fig. 11 und 12 stammen von einem Hund (Versuch vom 14. April 1908, 8 Papierschleifen). Verzeichnet wurde die Pulmonalis (P.), Conusgegend des rechten Ventrikels (r. Vb.), rechter Vorhof (r. A.), Mitte des linken Ventrikels (l. Vm.) und Carotis (C.). Fig. 11 zeigt an den von den Kammern stammenden Curven P., r. Vb. und C. gleichsinnigen Alternans; gegensinnig hierzu ist der Alternans der l. Vm.; ausserdem fällt auf, dass der Alternans von r. Vb. und l. Vm. im Vergleich zu dem von P. und C. gering ist. In den einige Zeit später aufgenommenen Curven der Fig. 12 zeigen alle von den Kammern stammenden Curven (P., r. Vb., l. Vm. und C.) gleichsinnigen Alternans; ausserdem ist der Alternans von r. Vb. und l. Vm. viel stärker geworden, während der Alternans der Carotiscurve eher geringer ist als in Fig. 11.

Fig. 13 und 14 stammen von einem Hund (Versuch vom 23. April 1908, 7 Papierschleifen). Verzeichnet wurde der rechte Vorhof (r. A.), der rechte Ventrikel entsprechend der Gegend des Ansatzes des vorderen Papillarmuskels am Uebergang des mittleren in das untere Drittel, also mehr Spitzengegend (r. Vsp.), der linke Ventrikel etwas unterhalb der Mitte (l. V.), der rechte Ventrikel in der Conusgegend (r. Vb.) und der Carotispuls (C.). In Fig. 13 ist r. Vsp. und l. V. gegensinnig zu r.Vb.; ausserdem l. V. gegensinnig zum Carotispulse. In Fig. 14 (einige Zeit später aufgenommen) sind r. Vsp., l. V. und r. Vb. gleichsinnig, aber alle 3 gegensinnig zum Carotispulse. (Man vergleiche das Ergebniss dieses Versuches auch mit dem Ergebniss des Versuches vom 21. April 1908, da die Verzeichnungen ziemlich analog sind.

Stelle ich im Folgenden nur die 5 angeführten Versuche hinsichtlich der Gegensinnigkeit zusammen, so ergiebt sich:

21. 4.	Hund:	l. V., r. Vb., C.	gegensinnig zu	r. Vsp.
19. 3.	Kaninchen:	r. Ven., r. Vb., C.	„ „	l. Vm.
16. 4.	Hund:	P., r. Vb.	„ „	l. Vm. (C. kein
14. 4.	Hund:	P., r. Vb., C.	„ „	l. Vm. Alternans)
23. 4.	Hund:	r. Vb., C.	„ „	l. Vm.
		C.	„ „	l. V., r. Vsp., r. Vb.

Es kann also Gegensinnigkeit des Kammeralternans 1. innerhalb einer Kammer (l. V. und C., r. Vb. und r. Vsp), 2. zwischen

beiden Kammern (l. V. und r. Vsp., l. Vm. und r. Vm. + r. Vb.; l. Vm. und r. Vb. + P., l. Vm. und r. Vb.) bestehen und es können 3. auch beide Gegensinnigkeiten (1 und 2) combinirt sein (r. Vb. + C und l. V. + r. Vsp.)

Wie man sieht, geht auch aus dieser Mittheilung, wie schon aus meinen Mittheilungen aus den Jahren 1908 und 1909, der Beweis hervor, dass der Alternans auf einer periodisch wiederkehrenden partiellen Hyposystolie beruht[1]. Dass dieser partiellen Hyposystolie eine partielle Asystolie zu Grunde liegt, habe ich schon 1908 auseinandergesetzt und werde ich in einer späteren Mittheilung[2] noch weiter ausführlich begründen.

Zum Schlusse möchte ich nochmals die Aufmerksamkeit auf die oben mitgetheilte Thatsache lenken, dass eine Kammerextrasystole bei Kammeralternans sich an den verschiedenen Abschnitten der Kammern verschieden stark ausprägen kann, unter Umständen so verschieden, dass sie an einem Kammerabschnitt gar nicht merkbar ist. Da mein Assistent, Dr. Rihl, die Beziehungen der Extrasystole zum Alternans in einer eigenen Mittheilung behandeln wird, begnüge ich mich hier mit diesem kurzen Hinweise.

1) In einer, eine Anzahl Unrichtigkeiten enthaltenden Mittheilung von P. Spiess und E. Magnus-Alsleben (Diese Zeitschr. Bd. 9. 1911.) sagen die Autoren auf S. 217 von mir: „Seine Experimente hatten es unentschieden gelassen, ob eine „totale Hyposystolie“ oder eine „partielle Asystolie“ vorläge.“ Das ist unrichtig. Meine Experimente haben es nur unentschieden gelassen, ob eine partielle Hyposystolie oder eine partielle Asystolie vorliegt.

2) Siehe die dritte Mittheilung von mir in diesem Hefte.



II.

Ueber Verstärkung des Alternans der automatisch schlagenden Kammern durch Vagusreizung.

Von

Prof. **H. E. Hering** (Prag).

(Hierzu Tafel IV.)

Dass Vagusreizung durch Herabsetzung der Herzschlagzahl den Alternans zum Verschwinden bringen kann, habe ich experimentell schon sehr oft beobachtet. Das Gegentheil, die Verstärkung des Alternans durch Vagusreizung habe ich bis jetzt jedoch nur relativ selten gesehen. Es kann dies auch nur geschehen, wenn die Vagusreizung keine frequenzändernde Wirkung hat, oder wenn die frequenzändernde Wirkung von der den Alternans verstärkenden Wirkung übercompensirt wird.

In einer aus dem Institute stammenden Mittheilung von Rihl[1]) kann man in Fig. 6 eine leichte Verstärkung des Alternans der automatisch schlagenden Kammer in Folge der Vagusreizung sehen, wobei die Frequenz der Kammern nur sehr wenig abgenommen hatte. Der Alternans war durch Digitalininjectionen hervorgerufen worden.

In viel stärkerem Maasse liess sich dies in einem Experimente beobachten, das ich am 21. Juni 1910 ausgeführt habe.

Der Hund war curarisirt und künstlich ventilirt. Verzeichnet wurden nach der Suspensionsmethode der rechte Vorhof (r. A.), der rechte Ventrikel (r. V.) und die Carotispulse mittels eines Hürthle'schen Tonometers. Die Curven wurden immer bei ausgesetzter künstlicher Ventilation aufgenommen. Beschrieben wurden im Ganzen 13 Papierschleifen (jede 260 cm lang).

Vor der Aufnahme der Fig. 1 war der rechte Vagus durchschnitten worden. In Fig. 1 sieht man in den ersten Curven des rechten Ventrikels eine Andeutung eines Alternans; sodann erfolgt eine faradische Reizung des rechten Vagus bei R A = 5. Die Folge ist für die Kammern: 1. dass sie dissociirt von den Vorkammern schlagen, 2. dass sie seltener schlagen als vor der Reizung, 3. dass ihre Schläge sehr abgeschwächt sind, 4. dass der Alternans verstärkt ist.

Aehnliches sieht man in Fig. 2. Auch hier besteht vor der Vagusreizung ein leichter Alternans des rechten Ventrikels: als dann der rechte

1) Pflüger's Arch. Bd. 114. S. 545. 1906.



Vagus bei R A = 6, also etwas schwächer als in Fig. 1, gereizt wurde, traten auch jetzt die vier oben angeführten Folgeerscheinungen ein; da in der Mitte der Figur die Schreibtrommel einen Moment arretirt wurde, kann man den ganzen Verlauf nicht so gut sehen, wie in Fig. 1; der Alternans, auf den es in dieser Mittheilung wesentlich ankommt, ist jedoch deutlich verstärkt wahrzunehmen; die Gesamtabschwächung der Systolen ist weniger stark.

In beiden Figuren ist trotz Herabsetzung der Kammerschlagzahl der Kammeralternans während der Vagusreizung verstärkt worden. Man sieht dies auch an der Carotiscurve. Auf die Erklärung der Verstärkung des Alternans durch Vagusreizung werde ich erst in der folgenden Mittheilung[1]) eingehen, in der ich den Alternans ausführlicher besprechen will.

Es sei hier nur noch erwähnt, dass die Verminderung der Kammerschlagzahl ausser durch den Umstand, dass die Frequenz der automatisch schlagenden Kammern gewöhnlich geringer zu sein pflegt, auch mit durch eine direkte frequenzherabsetzende Vagusreizung zu Stande gekommen sein kann, also dass es sich ausser um eine secundäre auch mit um eine primäre frequenzherabsetzende Vagusreizung handeln könnte; ob jedoch die primäre hier mit im Spiele war, lässt sich in diesem Falle nicht entscheiden.

Bezüglich der abschwächenden Vaguswirkung auf die Kammern sei erwähnt, dass ich sie, wie von mir wiederholt beschrieben, bei Säugethierherzen schon oft beobachtet habe, aber sie war selten so stark, wie in diesem Falle. Aus diesem Grunde sei noch eine Curve abgebildet. Fig. 3 ist in einem späteren Zeitpunkte aufgenommen (7. Papierschleife) und zeigt eine hochgradige Abschwächung, hervorgerufen durch Reizung des rechten Vagus bei R A = 8 (der linke Vagus war inzwischen auch durchschnitten worden). Der letzten Erhebung der Curve des rechten Ventrikels entspricht kein Carotispuls. In diesem Falle ist zwar kein Alternans zu sehen, wohl aber sind Grössenschwankungen der abgeschwächten Systolen vorhanden. Es macht hier den Eindruck, wie wenn der Vagus die Kammersystolen schliesslich bis zum Verschwinden abgeschwächt habe, da die sich abschwächenden Systolen immerhin in einem gewissen Rhythmus erfolgen, so dass das schliessliche Ausbleiben der Kammersystolen wohl nicht darauf zu beziehen ist, dass der Vagus hier die Kammerreize selbst gehemmt habe.

Zum Schlusse sei noch erwähnt, dass ich Alternans der automatisch schlagenden Kammern schon oft beobachtet und auch schon wiederholt abgebildet habe. So z. B. in Fig. 3 und 5 der Mittheilung in Pflüger's Archiv, Bd. 108, S. 267, 1905, in Fig. 9 und 10 der Mittheilung im selben Bande S. 281 und an anderen Orten.

1) Siehe die nächste Mittheilung von mir in diesem Hefte.



III.

Aus dem Institut für allgemeine und experimentelle Pathologie
der deutschen Universität in Prag.

Ueber alternirende und nichtalternirende Grössenschwankungen des Carotispulses und der Kammercontraction des Säugethierherzens.

Von

Doc. Dr. **J. Rihl,**
Assistent des Instituts.

(Hierzu Tafel V.)

Einleitung.

Im Verlaufe des verflossenen Sommersemesters wurde im Institut eine Anzahl von Versuchen an Hunden angestellt, um den Einfluss der extracardialen Herznerven auf die Bildung heterotoper Ursprungsreize zu studiren.

In zwei von diesen Versuchen, in den Versuchen vom 26. V. und 28. VI., gelangten besondere mit entsprechenden Veränderungen in der Kammersuspensionscurve einhergehende Grössenschwankungen des Arterienpulses zur Beobachtung, deren Beschreibung und Analyse Gegenstand der vorliegenden Mittheilung sein soll.

Ausführung der Versuche.

Zu den beiden Versuchen, in denen die eben erwähnte Erscheinung zu beobachten war, waren mittelgrosse Hunde, der eine (26. V.) ca. 10 kg, der andere (28. VI) ca. $8^1/_2$ kg schwer, verwendet worden. Beide Hunde wurden curarisirt und künstlich ventilirt; der Hund vom 26. V. befand sich bei der Curarisirung in Morphiumnarkose (0,09 g), der Hund vom 28. VI. in Aethernarkose.

Bei beiden Hunden wurden auf jeder Seite Carotis, Vagus, Ganglion cerv. inf. und dessen Aeste präparirt.

In dem Versuch vom 26. V. wurde vor Beginn der Verzeichnung der Thorax eröffnet durch Spaltung des Sternums in der Medianlinie und ausser dem mit dem Hürthle'schen Gummimanometer aufgenommenen Carotispuls die Contractionen des rechten Herzohres und der rechten Kammerbasis mit Hilfe der Suspensionsmethode registrirt.

In dem Versuche vom 28. VI. wurde zunächst ausser dem Carotispuls nur der Venenpuls mit einem auf die Vena jug. ext. dextra in der Supraclaviculargegend aufgesetzten Trichter verzeichnet, erst im Verlaufe des Versuches wurde der Thorax eröffnet und ausser den beiden eben



erwähnten Actionen noch die Vorhof- und die Kammercontraction in derselben Weise wie im Versuche vom 26. V. registrirt.

Zu der Zeit, als die hier zu erörternden Grössenschwankungen des Arterienpulses in Erscheinung traten, waren in beiden Versuchen die Vagi durchschnitten; im Versuch vom 26. V. waren ausserdem einige vom Ganglion cerv. inf. sin. zum Herzen ziehende Nervenäste durchtrennt worden.

Dem Auftreten der erwähnten Grössenschwankungen waren in beiden Versuchen wiederholte Reizungen der extracardialen Herznerven vorausgegangen und zwar wurde im Versuch vom 26. V. zunächst das linke Ganglion cerv. inf. und seine zum Herzen ziehenden Aeste faradisch gereizt und zwar während gleichzeitiger dyspnoischer Vagusreizung erst bei unversehrtem, später bei durchschnittenem linken Halsvagus, ferner nach Durchschneidung des rechten Halsvagus auch noch das rechte Ganglion cerv. inf. und seine Aeste. Im Versuch vom 28. VI. wurde der vorher durchschnittene linke Halsvagus an seinem peripheren Stumpfe sowie das linke und rechte Ganglion cerv. inf. erst während gleichzeitiger dyspnoischer Vaguserregung, später nach Durchschneidung des rechten Halsvagus, schliesslich nach intravenöser Injection von 0,3 ccm einer 1proc. Atropinlösung gereizt.

Besprechung der Curven.

In Figur 1, die vom Versuch vom 28. VI. herrührt, sieht man die Pulsationen der V. jug. externa dextra (J), die Contractionen des rechten Herzohres (A) und der rechten Kammerbasis (r. V.) sowie die Pulsation der linken Carotis (C) verzeichnet.

Betrachtet man die Carotiscurve, so fällt auf, dass die einzelnen Pulse, obgleich sie einander in ganz gleichen Intervallen folgen, von sehr verschiedener Grösse sind.

In der ersten Hälfte der Curve folgen grössere und kleinere Pulse ohne bestimmte Regel; in der zweiten Hälfte findet sich insofern eine Regelmässigkeit, als einem grösseren Pulse stets ein kleinerer folgt, wobei jedoch die grösseren und kleineren Pulse untereinander nicht von derselben Grösse sind.

Den Grössenschwankungen des Carotispulses entsprechen gleichsinnige Aenderungen in der Grösse der Suspensionscurve der rechten Kammerbasis und in der Grösse der v_k-Welle des Jugularpulses.

In Figur 2, die vom Versuch vom 26. V. herrührt, sieht man ebenfalls an der Carotispulscurve eine Verschiedenheit der Grösse der einzelnen Pulse ohne gleichzeitige Aenderungen in der Länge der einzelnen Pulsperioden.

In den Grössenschwankungen des Carotispulses in Fig. 2 lässt sich keine Gesetzmässigkeit erkennen; an einzelnen Stellen repräsentiren sich die Grössenschwankungen in Form einer aufsteigenden (a) oder absteigenden (b) Treppe.

In Fig. 2 entsprechen den Grössenschwankungen des Carotispulses keine gleichsinnigen Aenderungen in der Grösse der Suspensionscurve der rechten Kammerbasis. Bei näherer Betrachtung ergiebt sich jedoch

eine Beziehung zwischen den Grössenschwankungen des Carotispulses und der Form der Suspensionscurve. Man sieht, dass im Allgemeinen je grösser der Carotispuls ist, desto stärker die dem Plateau der Suspensionscurve vorangehende Zacke ausgeprägt ist.

Dieser Parallelismus zwischen Grösse und Form der Suspensionscurve der Kammer zeigte sich auch, wenn man an Stelle des rechten Ventrikels den linken verzeichnete, wie aus Fig. 3 zu ersehen ist, die vom gleichen Versuch herrührt und in der der linke Ventrikel suspendirt war.

Das erste Auftreten der besprochenen Grössenschwankungen des Carotispulses.

Aus dem Versuch vom 28. VI. lassen sich leider keine Anhaltspunkte gewinnen für die besonderen Umstände, unter denen die hier beschriebenen Grössenschwankungen des Carotispulses zuerst in Erscheinung traten. So lange der Thorax geschlossen war, zeigte die Carotiscurve selbst bei genauester Ausmessung keine von der Frequenz unabhängige Grössenänderungen; nach Eröffnung des Thorax traten sie schon auf der ersten Curve mit grosser Deutlichkeit hervor.

Im Versuch vom 26. V. traten die Grössenschwankungen zum ersten Mal deutlich in unmittelbarem Anschluss an eine Reizung des linken Ganglion cerv. inf. und Vagus auf; ganz geringfügige Andeutungen liessen sich jedoch gelegentlich schon vor dieser Reizung wahrnehmen.

Dieselbe ging mit einer ziemlich bedeutenden frequenzhemmenden Wirkung einher. In Fig. 4 ist das Abklingen des Reizungseffectes verzeichnet. Man sieht, wie mit abnehmender frequenzhemmender Wirkung die Grösse der Carotispulse abnimmt. Mit dem Schwinden der frequenzhemmenden Wirkung und dem Eintreten einer regelmässigen Frequenz stellte sich jedoch die Grösse der Arterienpulse nicht mehr auf ein gleichmässiges Niveau ein, sondern es traten ganz unregelmässige Grössenschwankungen der Carotispulse auf. An der Suspensionscurve des rechten Ventrikels sieht man die bereits an der Hand von Fig. 3 und 4 beschriebenen, mit den Grössenschwankungen des Pulses einhergehenden Formänderungen der Suspensionscurve.

Das Verhalten der Grössenschwankungen unter verschiedenen Versuchsbedingungen.

Im Laufe der beiden Versuche wurden einige Beobachtungen über die Beeinflussung der in Rede stehenden Grössenschwankungen des Carotispulses durch Erstickung, Acceleransreizung und Adrenalin gemacht.

Setzte man zu einer Zeit, in der die Grössenschwankungen deutlich ausgeprägt waren, für einige Zeit die künstliche Ventilation aus, so verschwanden unter Zunahme des arteriellen Druckes die Grössenunterschiede der einzelnen Pulse, eine Erscheinung, die man, wenn man genügend lange die künstliche Ventilation aussetzte, stets beobachten konnte.

Nur ein einziges Mal (im Versuch vom 28. VI.) wurde die Erstickung so lange fortgesetzt, dass es zu einer Senkung des Blutdruckes

unter das vor der Erstickung vorhandene Niveau kam, wobei die Frequenz abnahm und die Kammercontraction sehr erheblich abgeschwächt wurde: ein Auftreten der Grössenschwankungen während dieser Erstickung liess sich nicht feststellen.

Als nun wiederum die künstliche Ventilation eingeleitet und ausserdem 0,4 ccm einer Adrenalinlösung (1 : 10000) intravenös injicirt wurden, erholte sich alsbald die Herzaction und mit der Blutdrucksteigerung stellten sich wieder die Grössenschwankungen des Carotispulses ein.

Im selben Versuche wurde mehrmals die Beobachtung gemacht, dass Reizung des linken Ganglion cerv. inf. zu einer Zeit, in der die Grössenschwankungen nicht sehr deutlich ausgeprägt waren, unter gleichzeitiger arterieller Drucksteigerung und Zunahme der Durchschnittshöhe der Arterienpulse eine stärkere Ausprägung dieser Grössenschwankungen mit sich brachte.

Inwieweit Acceleransreizung in diesem Falle noch eine andere Wirkung auf das Herz hatte als die eben beschriebene, ist schwer zu sagen; eine Frequenzsteigerung trat nicht auf, wohl aber eine Verstärkung der Kammercontractionen. Da aber infolge des Aussetzens der künstlichen Ventilation gleichzeitig eine arterielle Drucksteigerung auftrat, lässt sich nicht entscheiden, inwieweit die Verstärkung durch letztere bedingt war.

Erklärung der Grössenschwankungen des Carotispulses.

Will man die hier beschriebenen Grössenschwankungen des Carotispulses näher analysiren, so muss man sich zunächst die Frage stellen, ob diese Grössenschwankungen abhängig sind von Schwankungen in der Contractionsstärke der Kammern.

Im Hinblick auf die Thatsache, dass in dem einen Versuche den Pulsschwankungen gleichsinnige Grössenänderungen der ganzen Suspensionscurve, in dem anderen Versuche den Pulsschwankungen gleichsinnige Grössenänderungen einer bestimmten Zacke der Suspensionscurve und zwar sowohl der der linken wie der der rechten Kammer nachzuweisen waren, darf diese Frage wohl dahin beantwortet werden, dass Aenderungen in der Contractionsgrösse der Kammern die Aenderungen in der Pulsgrösse bedingen.

Es ist nun weiter zu entscheiden, ob diese Aenderungen in der Contractionsstärke der Kammern primär im Herzen entstehen oder ob sie secundär durch Aenderungen des Widerstandes im arteriellen System bedingt sind.

An jenen Stellen, an denen die Grössenschwankungen sich nicht so plötzlich, sondern mehr allmählich vollziehen, etwa in der Form, dass an eine aufsteigende Treppe sich eine absteigende anschliesst, könnte man daran denken, dass es sich hier um vasomotorisch ausgelöste Widerstandsänderungen für den linken Ventrikel handle. Man sieht jedoch die Unmöglichkeit dieser Erklärung sofort ein, wenn man bedenkt, dass sich an solchen Stellen oft unmittelbar andere anschliessen, an denen sich die Grössenänderungen ganz plötzlich vollziehen, so dass



einem grossen Puls unmittelbar ein kleiner folgt, oft ganz regelmässig alternirend[1]).

Ausserdem spricht der Umstand, dass sich die den Grössenschwankungen des Pulses entsprechenden Aenderungen der Grösse und Form der Kammersuspensionscurve in gleicher Weise am linken wie am rechten Ventrikel geltend machen, sowie die der Arterienpulsgrösse gleichsinnige Grössenänderung der vk-Welle überhaupt dagegen, dass es sich hier um Aenderungen in der Contractionsgrösse handelt, die lediglich den linken Ventrikel betreffen.

Es erübrigt also, für die Aenderungen der Contractionsgrösse eine im Herzen selbst gelegene Ursache mit in Betracht zu ziehen.

Fragen wir uns nach dem Wesen der in unseren Versuchen vorhandenen Aenderungen in der Contractionsgrösse der Kammern, so werden wir folgende Thatsachen zum Ausgangspunkt unserer Erörterungen nehmen müssen.

1. Die Aenderungen in der Grösse der Kammercontraction und des Pulses gehen in beiden Versuchen stellenweise in einen Herzalternans über.

2. Im Versuche vom 26. V. liess sich schon vor dem Auftreten der hier erörterten Grössenschwankungen des Carotispulses eine Alternansdisposition[2]) nachweisen, in dem faradische Reizung des linken Ganglion cerv. inf. und Vagus einen vorübergehenden Kammeralternans bedingte, wie dies in Fig. 5 zu sehen ist.

Diese beiden Thatsachen legen den Gedanken nahe, die in unseren Versuchen beobachteten Aenderungen in der Contractionsgrösse auf dieselben Ursachen zurückzuführen, wie die Aenderung der Contractionsgrösse beim Herzalternans.

Wie H. E. Hering zeigen konnte, lassen sich die Erscheinungen des Herzalternans als Folge einer partiellen Asystolie auffassen und wir möchten darum auch die in vorliegendem Versuche nachgewiesenen Aenderungen der Contractionsgrösse auf eine partielle Asystolie zurückführen.

Während jedoch bei den alternirenden Grössenänderungen diese partielle Asystolie als ein periodischer, bei jedem zweiten Kammerschlag wiederkehrender Functionsausfall bestimmter Fasern gedacht werden muss, hat man sich bei den nicht alternirenden Grössenänderungen, wie sie in dieser Mittheilung beschrieben worden sind, diese partielle Asystolie als einen ganz regellos auf eine wechselnde Anzahl von Kammerschlägen

1) Die Grössenschwankungen traten in beiden Versuchen in derselben Weise auf, ob man die rechte oder linke Carotis mit dem Manometer in Verbindung setzte. Die den Versuchen sofort folgende Section ergab in der Aorta und den Carotiden ganz normale Verhältnisse. Es erscheint hierdurch auch ausgeschlossen, dass die Grössenänderungen des Pulses durch ein Moment, das zeitweise in wechselndem Grade das Lumen der Aorta und Carotis hätte verlegen und dadurch eine Widerstandsänderung für den linken Ventrikel hätte bedingen können, z. B. ein Gerinnsel, verursacht waren.

2) Vgl. die nachfolgende Mittheilung von H. E. Hering, Erklärung des Herzalternans und seine Beziehungen zu den extracardialen Herznerven.



vertheilten Functionsausfall vorzustellen, der sich bei den einzelnen Kammerschlägen wohl auch auf eine sehr verschiedene Anzahl von Fasern erstreckt[1]).

Auf eine nähere Erörterung dieser Auffassung soll hier nicht eingegangen werden und ich verweise diesbezüglich auf die der vorliegenden Mittheilung unmittelbar folgende Abhandlung von H. E. Hering: Die Erklärung des Herzalternans und seine Beziehung zu den extracardialen Herznerven.

Schliesslich sei noch darauf hingewiesen, dass H. E. Hering in Fig. 3 seiner Mittheilung „Acceleransreizung kann das schlaglose Säugethierherz zum automatischen Schlagen bringen"[2]) eine Suspensionscurve des Vorhofes während Flimmern der Ventrikel abbildet, an der man ähnliche Grössenschwankungen sieht, wie sie in dieser Mittheilung beschrieben werden.

Es handelt sich um ein Ringerdurchströmtes Herz, dessen Vorhöfe durch Kampfer schlaglos gemacht, nach Acceleransreizung wieder zu schlagen anfingen.

---

1) Mit der eben vorgebrachten Auffassung scheint in Widerspruch zu stehen, dass in unseren Versuchen Acceleransreizung und Adrenalin die Grössenschwankungen des Pulses verstärkte bezw. in Erscheinung treten liess, während nach den Erfahrungen am Ringerherzen Acceleransreizung ohne gleichzeitige Frequenzänderung einen bestehenden Alternans abschwächt (s. die oben citirte Mittheilung von H. E. Hering).

In dieser Hinsicht ist zu bemerken, dass in unseren Versuchen wesentlich complicirtere Bedingungen vorlagen als bei an Ringer durchströmten Herzen, Bedingungen, die wir, da wir im ganzen nur über zwei Versuche verfügen und die beschriebenen Grössenschwankungen noch nicht künstlich hervorzurufen vermögen, vorläufig noch nicht völlig analysiren konnten. Es lassen sich darum hinsichtlich der Acceleransreizung die am Ringerherzen gewonnenen Ergebnisse nicht ohne weiteres mit den in unseren Versuchen erhaltenen Befunden vergleichen.

2) Pflüger's Arch. 1906. Bd. 115. S. 354.

IV.

Die Erklärung des Herzalternans und seine Beziehung zu den extracardialen Herznerven.

Von

Prof. **H. E. Hering** (Prag).

Obwohl ich[1]) schon im Jahre 1908 das Wesen des Herzalternans dargelegt habe, möchte ich auf letzteres im Folgenden doch noch ausführlicher eingehen.

Das Wesen des Herzalternans beruht auf einer periodisch auftretenden partiellen Asystolie.

Wie schon öfter erwähnt, konnte ich am Säugethierherzen den experimentellen Beweis erbringen, dass der Herzalternans auf einer periodisch auftretenden partiellen Contractionsschwäche beruht[2]).

Wie ich[3]) mittheilte, kann es beim Alternans vorkommen, dass z. B. am rechten Ventrikel die Suspensionscurve des Conusabschnittes eine sehr ausgesprochene Erhebung zeigt, die Suspensionscurve des Spitzenabschnittes aber keine Erhebung verzeichnet. Wenn man nun auch aus der letzteren Curve schliessen könnte, dass sich der suspendirte Spitzenabschnitt gar nicht contrahirt hat, so geht dies doch nicht mit Sicherheit aus der Curve hervor, da man einwenden kann, ein wenig habe er sich vielleicht doch contrahirt, aber die angewendete Methode sei vielleicht nicht empfindlich genug, um jede Spur von Contraction auszuschliessen. Da ich diese Möglichkeit zugeben muss, kann ich den experimentellen Beweis nicht für erbracht ansehen, dass der suspendirte Spitzenabschnitt sich gar nicht contrahirte, wenn ich es auch nach meiner Erfahrung für diesen Fall glaube.

Da somit wegen der angewendeten Methode die partielle Asystolie sich nicht direct experimentell nachweisen lässt, ich auch keine andere

1) Münch. med. Wochenschr. 7. Juli 1908. Siehe auch Deutsche med. Wochenschrift. 9. April 1908.

2) Die von mir durch die verschiedenen Methoden nachgewiesene periodisch auftretende partielle Actionsschwäche des Herzens beim Alternans will ich, damit keine Missverständnisse entstehen, in Zukunft nicht mehr partielle Hyposystolie nennen, sondern den letzteren Ausdruck nur dort verwenden, wo es sich um die Discussion der Alternative handelt, ob der partiellen Actionsschwäche eine partielle Hyposystolie oder eine partielle Asystolie zu Grunde liegt.

3) Siehe die vorausgehende erste Mittheilung über den Alternans in diesem Heft.



Methode kenne, um dies experimentell nachzuweisen, so bleibt der directe experimentelle Beweis hierfür noch übrig.

Indirect lässt sich jedoch auf Grund unserer experimentellen Erfahrungen zeigen, dass die partielle Actionsschwäche auf einer partiellen Asystolie beruht.

Die Thatsache der partiellen Actionsschwäche lässt sich zunächst in folgender Weise deuten; entweder contrahiren sich alle Fasern des betreffenden Abschnittes schwächer, oder es contrahirt sich nur ein Theil der Fasern des betreffenden Abschnittes schwächer, oder es contrahirt sich ein Theil des betreffenden Abschnittes gar nicht.

Da es sich um eine partielle Actionsschwäche bei unserer Ausgangsbetrachtung handelt, gehören die beiden erstgenannten Fälle zusammen, denn es wäre a priori möglich, dass sich schwächer contrahirende mit nicht schwächer contrahirenden Fasern an der Contraction des verzeichneten Abschnittes betheiligen, so dass uns nur die Alternative übrig bleibt, ob die partielle Actionsschwäche auf einer schwächeren Action der in Betracht kommenden Muskelfasern oder auf einem theilweisen Fehlen der Action einer Anzahl von Muskelfasern beruht, mit anderen Worten, ob eine partielle Hyposystolie oder partielle Asystolie vorliegt.

Vorausschicken und betonen möchte ich noch, dass sich beim Herzalternans (zunächst gleichgültig, ob partielle Hypo- oder Asystolie vorliegt) gewisse Theile des Herzens nachgewiesenermaassen in einem besonderen Zustand befinden, den ich Alternanszustand des Herzens zu nennen pflege, auf welchen ich weiter unten ausführlicher zurückkomme.

Von der grössten Bedeutung für die Discussion der genannten Alternative ist, nicht zu vergessen, dass der Alternans auf einer periodisch auftretenden partiellen Actionsschwäche beruht, und dass die kleine Systole der grossen in demselben Abstand folgte wie die grosse der kleinen, dass mit einem Wort das Herz beim Alternans rhythmisch schlägt. Es kann wohl vorkommen, dass die kleine Systole der grossen Systole in einem etwas grösseren Abstand folgt, als die grosse Systole der kleinen[1]), doch ändert diese Thatsache nichts an dem Umstande, dass man das Auftreten der kleinen Systole beim Alternans nicht etwa durch ein vorzeitiges Auftreten erklären kann, wie bei der Extrasystole[2]).

Die Grösse der Systolen eines Herzabschnittes kann sich bekanntlich ändern, entweder durch Aenderung der Schlagfrequenz oder durch Aenderung des Zustandes des betreffenden Herztheiles. Da beim Alternans die alternirenden grossen und kleinen Systolen sich in demselben Abstande folgen, kann diese Grössenänderung nur auf einem geänderten Zustand des betreffenden Herzabschnittes beruhen, was auch erwiesen ist.

---

1) Dieses habe ich schon im April 1902 beschrieben (Prager med. Wochenschr., XXVII).

2) Bei dieser Gelegenheit sei darauf verwiesen, dass J. Strasburger „Beobachtungen bei Pulsus alternans“ im Deutschen Arch. f. klin. Med., Bd. 100, S. 610, 1910 beschrieben hat. Der beschriebene Alternans ist jedoch kein Alternans, sondern eine Bigeminie mit geringer Vorzeitigkeit, was ich übrigens Strasburger schon voriges Jahr persönlich mitgetheilt habe.



Würden bei ungeänderter zeitlicher Folge der Systolen letztere von Schlag zu Schlag kleiner oder von Schlag zu Schlag grösser, wie man dies z. B. unter entsprechenden Umständen bei Reizung der contractionsschwächenden Vagusfasern oder bei Reizung der contractionsverstärkenden Acceleransfasern beobachten kann, so liesse sich die allmähliche Grössenabnahme bezw. Grössenzunahme der Systolen dadurch verstehen, dass die einwirkende Ursache successive die einzelnen Muskelfasern zu einer schwächeren bezw. stärkeren Action veranlasst, also das vorliegt, was man Hypo- bezw. Hypersystolie zu nennen pflegt.

Nicht so beim Alternans, da hier keine allmähliche Zu- oder Abnahme der Systolengrösse erfolgt, sondern bei ebenfalls ungeänderter zeitlicher Folge ein sprunghafter Wechsel der Systolengrösse zu sehen ist. Dieser sprunghafte Wechsel der Systolengrösse bei ungeänderter zeitlicher Folge lässt sich nicht durch Hyposystolie erklären. Zögen wir nur die erste Hälfte des Alternans in Betracht, d. h. dass eine kleinere Systole einer grösseren folgt, so liesse sich verstehen, dass durch eine actionsschwächende Ursache eine Hyposystolie hervorgerufen wurde, in Folge deren die Systole kleiner ausfällt. Sobald wir aber unsere Betrachtung über diese erste kleine Systole hinaus erstrecken, versagt die Erklärung, denn die nächste im selben Abstande folgende Systole ist nicht nur nicht kleiner, sondern grösser; es müssten also die zur Zeit der kleinen Systole hyposystolischen Fasern sich erholt haben. Diese Erholung der zuvor hyposystolischen Fasern ist aber ganz unverständlich, denn da die zeitliche Folge ungeändert ist, müssten wir bei der Erklärung durch Hyposystolie eine zweite Ursache annehmen, welche die Erholung der hyposystolischen Fasern bewirkt; eine solche kennen wir nicht. Nun sehen wir auf diese grössere Systole wieder eine kleinere folgen u. s. w.; es müssten also zwei Ursachen sprunghaft und abwechselnd einmal einen hyposystolischen Zustand, das nächste Mal eine Erholung dieses hyposystolischen Zustandes bewirken. Für eine solche Erklärung fehlt uns nicht nur, wie erwähnt, die zweite Ursache, sondern auch jede Erfahrung über das Vorkommen zweier solcher sprunghaft und alternirend einwirkender Ursachen. Ausserdem bestände das Paradoxon, da bekanntlich die grössere Systole beim Alternans um so grösser ausfällt, je kleiner die vorausgehende kleine Systole ist, dass die hyposystolischen Fasern sich um so stärker erholen, je stärker die Hyposystolie war. Aus alledem ergiebt sich, dass die Erklärung des Alternans durch Hyposystolie unmöglich ist.

Dahingegen können wir durch die Annahme der partiellen Asystolie den Alternans vollkommen erklären. Aber das nicht allein, wir können auch das Zustandekommen der partiellen Asystolie erklären, also eine in jeder Hinsicht befriedigende Erklärung des Alternans geben.

Die partielle Asystolie besagt, dass zur Zeit der partiellen Actionsschwäche ein Theil der Muskelfasern asystolisch ist, d. h. sich nicht mit contrahirt. Wie kann es dazu kommen, dass ein Theil der Muskelfasern sich nicht mit contrahirt? Dadurch, dass dieser Theil auf den ankommenden Leitungsreiz nicht anspricht.



Warum spricht dieser Theil auf den Leitungsreiz nicht an? Weil er sich noch in der refractären Phase befindet, d. h. mit anderen Worten, weil dieser Theil der Muskelfasern eine längere refractäre Phase besitzt als andere Muskelfasern, die auf den Leitungsreiz ansprechen. Wie kommt es zu einer Verlängerung der refractären Phase? Durch irgend eine schädigende Ursache[1]).

Das Besondere beim Alternans liegt nur darin, dass die schädigende Ursache nicht alle Muskelfasern der Kammern gleichzeitig in denselben Zustand versetzt; dass dieser Zustand nur ein partieller ist, das ist experimentell, wie wiederholt von mir gezeigt, erwiesen.

Jetzt verstehen wir den Grössenunterschied der Systolen bei ungeänderter zeitlicher Folge sehr gut. Zur Zeit der kleineren Systole befindet sich ein Theil der Muskelfasern noch in dem refractären Zustand, er nimmt nicht Theil an der Contraction, die Systole ist kleiner. Bis zur nächsten grossen Systole ist jedoch jener Theil der Muskelfasern anspruchsfähig geworden, er betheiligt sich an der Contraction, die Systole ist grösser. Je grösser der Theil der nicht anspruchsfähigen Fasern zur Zeit der kleinen Systole ist, desto grösser kann die Systole zur Zeit der grossen sein, wie es thatsächlich auch ist. Schlagen die Kammern bei bestehendem Kammeralternans in Folge eines Umstandes seltener oder häufiger, dann wird der Alternans schwächer bezw. stärker, d. h. der sich refractär verhaltende Theil der Musculatur wird im ersten Falle kleiner, im zweiten grösser, da sich im ersten Falle weniger, im zweiten Falle mehr Fasern zur Zeit der kleineren Systole noch in der refractären Phase befinden. Bei einem gewissen Grad der Frequenzabnahme, wobei das Herz noch nicht halb so oft schlägt als zuvor bei bestehendem Alternans, verschwindet der Alternans, da nun zur Zeit jeder Systole alle Fasern anspruchsfähig sind. Auch diese Thatsache lässt sich nur in der angegebenen Weise erklären.

In der gleichen Weise lassen sich auch die von uns klinisch wie experimentell gemachten und von mir schon 1908 erwähnten Beobachtungen erklären, dass bei bestehendem Alternans zwei Systolen unmittelbar hintereinander gleich kleine sind, oder dass die Grösse der Systolen unter Umständen bei ungeänderter zeitlicher Folge so verschieden sein kann,

---

1) Dass schädigende Ursachen eine Verlängerung der refractären Phase der Kammermuskulatur bewirken, ist bekannt; dies hat Straub am Froschherzen (Arch. f. exper. Pharmak., April 1901) bei Antiarinvergiftung beobachtet, die auch Alternans bewirkt; ich habe dies (Physiol. Centralbl., Juli 1901) bei Strychninvergiftung gefunden und Pletnew hat in meinem Institut die Abnahme der Anspruchsfähigkeit des Säugethierherzens durch Digitalin, das ebenfalls Alternans hervorruft, gezeigt (siehe Fig. 5 diese Zeitschr., Bd. I, 1904).

Ich möchte nur darauf hinweisen, dass Straub nach seinen Curven Alternans und Kammersystolenausfall beobachtet hat; er spricht jedoch in beiden Fällen von Halbrhythmus, obwohl diese Fälle verschieden sind, denn der Kammersystolenausfall beruht auf einer Ueberleitungsstörung, der Alternans aber nicht; obwohl Straub den Alternans in seinen Curven ausgeprägt hat, spricht er nicht von Alternans; dieser führt erst in seinem Endstadium zum Halbrhythmus, während beim Kammersystolenausfall der Halbrhythmus am Beginn auftritt.



wie in den von Rihl[1]) veröffentlichten Beobachtungen aus unserem Institute.

Es ist wohl überflüssig, zu bemerken, dass bei Aenderungen des Alternans in Folge von Frequenzänderungen auch die sich an der kleinen Systole betheiligenden Fasern, d. h. alle auf den Leitungsreiz ansprechenden Fasern bei der Frequenzabnahme stärker, bei der Frequenzzunahme sich schwächer contrahiren, was eine Zu- bezw. Abnahme beider Systolen, aber keine Veränderung in der Differenz der grossen und kleinen Systole bewirkt.

Wie bei jeder Erklärung, so bleibt auch bei dieser noch etwas unerklärt, ohne jedoch ihre Richtigkeit zu tangiren, nämlich der Umstand, warum sich die Fasern der Kammern unter dem Einflusse einer bestimmten Ursache so verschieden verhalten. Das ist jedoch nicht weniger unverständlich als die bekannte Thatsache, dass sich die verschiedenen Theile des Herzens unter der Einwirkung einer und derselben Ursache überhaupt recht verschieden verhalten können, wofür ich hier viele Beispiele anführen könnte, was sich erübrigt, da ich erst kürzlich auf die gradweise Verschiedenheit in der Ausbildung der Functionen der Muskelfasern des Herzens wieder hingewiesen habe[2]). Der Alternans lehrt uns noch weitere Verschiedenheiten der Muskelfasern der Kammern als sie bisher uns bekannt waren. Alle diese Verschiedenheiten sind nicht merkwürdiger als die functionellen Verschiedenheiten der histologisch ähnlichen Gewebe überhaupt, wofür uns eine weitere Erklärung fehlt.

Die Aehnlichkeit des Alternans mit der einen Form des Kammersystolenausfalles.

Bekanntlich kann der Kammersystolenausfall auf zwei verschiedene Weisen zu Stande kommen. Bei der einen Form wird das Intervall A-V von Schlag zu Schlag länger, bis es zum Ausfall der Kammersystole kommt. Diese Form ist verhältnissmässig selten. Bei der zweiten Form fallen, ohne dass es vorher zu der anwachsenden Ueberleitungsverzögerung gekommen ist, plötzlich eine oder mehrere Kammersystolen aus. Mit dieser Form des Kammersystolenausfalles hat der Alternans die grösste Aehnlichkeit. In beiden Fällen verhält sich die jeweilige Musculatur auf den ankommenden Leitungsreiz zeitweilig refractär, bei der in Rede stehenden Form des Kammersystolenausfalls die Ueberleitungsfasern, beim Alternans gewisse Fasern des jeweiligen Kammerabschnittes. Gegenüber Frequenzänderungen verhalten sich beide analog, indem sie bei Frequenzzunahme stärker, bei Frequenzabnahme schwächer werden bezw. verschwinden können. Ich habe daher schon 1908 den partiellen Systolenausfall beim Alternans mit jener Form des Kammersystolenausfalls analogisirt[3]), und dabei erwähnt, dass auch in der Hinsicht eine Analogie besteht, dass wie beim Kammersystolenausfall mehrere Systolen

1) Siehe die Abhandlung in diesem Hefte.
2) Siehe mein Erlanger Referat 1910.
3) l. c.



hintereinander ausfallen können, auch beim Alternans der partielle Systolenausfall mehrere Male unmittelbar hintereinander erfolgen kann, d. h. dass zwei oder noch mehr kleine Systolen unmittelbar hintereinander auftreten können. Auch darin besteht eine Aehnlichkeit, dass der höchste Grad von Alternans sich als periodischer Kammersystolenausfall darstellt, es also bei beiden zu einem Halbrhythmus kommen kann, der aber dem Orte seiner Entstehung nach verschiedener Genese ist, worauf ich schon weiter oben in der Anmerkung hinwies.

Bei der bekannten Verschiedenheit im Verhalten der Ueberleitungsfasern und der Kammerfasern kann man nicht erwarten, dass die Analogie eine vollkommene ist. So haben wir bis jetzt bei jener Form des Kammersystolenausfalls viel häufiger das unmittelbar hintereinander erfolgende Ausfallen von Kammersystolen beobachtet, als an einem im Alternans schlagenden Herzen das unmittelbar hintereinander erfolgende Auftreten gleich kleiner Systolen. Auch ruft eine und dieselbe Ursache durchaus nicht immer beide Unregelmässigkeiten hervor; so bewirkt die Glyoxylsäure Alternans, aber gewöhnlich nicht Kammersystolenausfall. Hingegen können die Stoffe aus der Digitalisgruppe beide Unregelmässigkeiten hervorrufen; bei ein und demselben Stoffe scheint dabei ausser anderen Umständen die Dosirung eine Rolle zu spielen, denn wie aus Arbeiten des Instituts hervorging, bedurfte es bei Säugethieren kleinerer Dosen um Kammersystolenausfall hervorzurufen, als zur Erzeugung eines Alternans. So ruft auch Erstickung beide Unregelmässigkeiten hervor, aber es bedarf höherer Grade derselben um Alternans zu beobachten als zum Auftreten von Kammersystolenausfall. An den mit Ringer'scher Lösung wiederbelebten Säugethierherzen ist sowohl Kammersystolenausfall als besonders auch Alternans sehr häufig von mir beobachtet worden. Bis zu einem gewissen Grade schliessen sich Kammersystolenausfall und Alternans insofern aus, als die bei dem periodischen Kammersystolenausfall eintretende Abnahme der Kammerfrequenz dem Erscheinen des Kammeralternans entgegenarbeitet. Indessen können unter Umständen beide Unregelmässigkeiten auch gleichzeitig vorhanden sein, was ich schon öfter beobachtet habe[1]).

Bekanntlich kann auch beim Menschen die Digitalis beide Unregelmässigkeiten hervorrufen; Kammersystolenausfälle sind schon oftmals beobachtet worden; Alternans pflegt jedoch erst dann aufzutreten, wenn die Digitalis die Frequenz nicht oder fast nicht herabsetzt, wie dies z. B. bei Aortenklappenfehlern vorkommt. Die Digitalis kann den Alternans auch zum Verschwinden bringen, aber nur dann, wenn bei bestehendem Alternans die Digitalis die Schlagzahl herabsetzt.

Wie beim Thierexperiment, so ist es auch beim Menschen beobachtet worden, dass Vagusreizung beide Unregelmässigkeiten bewirken kann, doch tritt der Alternans bei Vagusreizung, wie ich vom Säugethiere[2]) als auch vom Menschen[3]) beschrieben habe, gewöhnlich nur unter der Vor-

1) Siehe z. B. die Fig. 1 bis 4 der ersten Mittheilung von mir in diesem Hefte.

2) Siehe die zweite Mittheilung von mir in diesem Heft.

3) Münch. med. Wochenschr. No. 37. 1910. (Die ausführliche Mittheilung wird Dr. Rihl veröffentlichen.)



aussetzung auf, dass die Vagusreizung keine oder keine wesentliche Herabsetzung der Frequenz zur Folge hat.

Die Thatsache, dass verschiedene Ursachen leichter Kammersystolenausfall als Alternans hervorrufen, erklärt auch zum Theil, dass der Alternans seltener vorkommt, als der Kammersystolenausfall, denn letzterer arbeitet wie schon erwähnt, durch die mit ihm eintretende Herabsetzung der Kammerfrequenz dem Auftreten des Alternans entgegen.

Zur Beleuchtung der Analogie zwischen Kammersystolenausfall und Alternans sei hier auch eine Beobachtung von A. Samojloff angeführt, die auch zeigt, wie durch einen periodisch auftretenden partiellen Kammersystolenausfall ein Alternans entsteht. Bei einem zu ganz anderen Zwecken angestelten Versuche hat Samojloff[1]), wie ich aus der gleichzeitig mit dem Elektrocardiogramm aufgenommenen Suspensionscurve ersah, einen Alternans erhalten. S. theilte den Froschventrikel durch einen nicht completen Querschnitt in zwei Hälften. Der suspendirte Spitzentheil ergab zunächst nur Curven, die von dem Basistheil herrührten, indem der Spitzentheil in Folge der Leitungsstörung zunächst in Ruhe blieb. Als sich dann die Leitung allmählich erholte, zeichnete die von der Ventrikelspitze aufgenommene Curve einen Alternans, der dadurch entstand, dass das eine Mal Basis- und Spitzentheil, das andere Mal nur der Basistheil schlug, wie dies auf der Tafel, Fig. 3, bei Curve 2 zu sehen ist. Die gleichzeitig aufgenommenen Elektrocardiogramme zeigten gleichfalls Verschiedenheiten, bezüglich derer auf jene Abbildung verwiesen sei.

Da der Alternans und die besprochene Form des Kammersystolenausfalles im Princip auf der gleichen Störung beruhen, indem es sich bei beiden Unregelmässigkeiten darum handelt, dass die jeweilige Musculatur sich auf den Leitungsreiz zeitweilig refractär verhält, so könnte man die beiden Unregelmässigkeiten auch zusammenfassen, bezw. den Alternans auch zu den Reizleitungsstörungen[2]) rechnen. Vorläufig ziehe ich es jedoch vor, den Kammersystolenausfall auch weiterhin als Ueberleitungsstörung zu bezeichnen, da hiermit der Ort angegeben ist, wo die Schädigung sitzt, und den Alternans für sich zu erörtern, da das Wesentlichste bei ihm die Actionsschwäche ist; der Ort der Schädigung kommt in den Ausdrücken Vorhof- und Kammeralternans zum Ausdruck.

Der Alternanszustand.

Unter Alternanszustand verstehe ich seit 1906 jenen Zustand des Herzens, der eine Bedingung für das Auftreten des Alternans ist. Diesen Ausdruck, den ich seitdem immer gebrauche, habe ich aus folgendem Grunde eingeführt.

1) Pflüger's Archiv. Bd. 135. S. 417. 1910.

2) Wollte man den Alternans zu den Reizleitungsstörungen rechnen, so darf man diese Art der Reizleitungsstörung nicht verwechseln mit der Störung eines specifischen Leitungsvermögens, wie es Engelmann (Pflüger's Archiv, Bd. 63, S. 552, 1896) angenommen hat, der den Alternans auf Unterschiede im Leitungsvermögen bezog, was später auch L. J. J. Muskens (Journ. of Physiol. 1907) gethan hat. Letzterer hat übrigens ausserdem die unzutreffende Ansicht geäussert, dass beim Alternans das „Alles oder Nichts"-Gesetz nicht zu Recht bestände.



Wie in dieser und früheren Mittheilungen schon oft erwähnt, kann man experimentell wie klinisch einen Alternans dadurch zum Verschwinden bringen, dass man die Schlagzahl entsprechend herabsetzt. Jetzt ist kein Alternans vorhanden, aber der Zustand des Herzens ist trotzdem kein normaler; das geht daraus hervor, dass der Alternans sofort wieder da ist, wenn man die Schlagzahl wieder auf die frühere Höhe bringt. Wenn man will, kann man den Zustand eines Herzens, dessen Alternans zur Zeit der Herabsetzung der Schlagzahl verschwunden ist, als latenten Alternanszustand oder als Alternansdisposition bezeichnen zum Unterschied vom manifesten zur Zeit des Alternans; dieser Unterschied ist nur ein gradueller.

Dass die Frequenzerhöhung nicht allein das Auftreten des Alternans bewirkt, sondern nur ein das Auftreten bezw. die Verstärkung des Alternans fördernder Umstand ist, darauf habe ich auch schon 1906 hingewiesen[1]). Dass es sich so verhält, geht daraus hervor, dass man so und so oft bei derselben Frequenz, bei der man den Alternans beobachten kann, bei Anderen keinen Alternans beobachtet und man erhebliche Tachycardien ohne Alternans sieht. Die Frequenzsteigerung kann bei latentem Alternanszustand (Alternansdisposition) als ein auslösender Umstand angesehen werden, aber sie ruft den Alternans ohne vorhandenen latenten Alternanszustand (Alternansdisposition) nicht hervor.

Was man des Genaueren unter latentem Alternanszustand (Alternansdisposition) zu verstehen hat, ist nach den weiter oben gemachten Ausführungen unschwer zu sagen. Da zur Zeit des manifesten Alternanszustandes ein Theil der Muskelfasern eine Verlängerung der refractären Phase aufweist, in Folge deren sie auf den Leitungsreiz periodisch nicht reagiren, sie dies aber thun, sobald die Schlagfrequenz so weit herabgesetzt ist, bis der Alternans verschwunden ist, jedoch sofort wieder periodisch nicht reagiren, wenn die Schlagfrequenz wieder gestiegen ist, so kann es sich bei dem latenten Alternanszustand (Alternansdisposition) um nichts anderes handeln, als dass der Zustand jenes Theiles der Muskelfasern zur Zeit des bei herabgesetzter Schlagzahl fehlenden Alternans qualitativ derselbe ist, als zur Zeit des manifesten Alternans, nur nicht quantitativ. Der latente Alternanszustand oder die Alternansdisposition besagt also demnach nichts anderes als eine gewisse abnorme Verlängerung der refractären Phase wenigstens eines Theiles der Muskelfasern.

Die Kenntniss des latenten Alternanszustandes (der Alternansdisposition) ist klinisch deswegen von Bedeutung, weil er uns anzeigt, dass ein Herz, dessen Alternans in Folge Herabsetzung der Frequenz verschwindet oder bei Erhöhung der Frequenz erst zum Vorschein kommt, auch zur Zeit des fehlenden Alternans krank ist. Die Frequenzerhöhung ist geradezu eine Probe, bzw. ein Mittel, um festzustellen, ob bei fehlendem Alternans ein latenter Alternanszustand (Alternansdisposition) da ist oder nicht, denn es kann natürlich der Alterans auch in

1) Referat auf dem Congress für innere Medizin.



Folge Wegfallens der schädigenden Ursache verschwinden; dann wird die Frequenzerhöhung keinen Alternans mehr auslösen.

Wenn nun auch im latenten Alternanszustand (bei Alternansdisposition) der Alternans nicht vorhanden ist, so besteht doch zu dieser Zeit ein gewisser Grad von Actionsschwäche des Herzens, worauf ich im folgenden Capitel zu sprechen komme.

Ueber die Actionsschwäche des Herzens im Alternanszustand.

Nach meinen experimentellen Erfahrungen bewirken jene Ursachen, die schliesslich Alternans hervorrufen, bevor es zum Alternans kommt, eine Actionsschwäche des Herzens, eine Hyposystolie. Da es sich nun beim Alterans um eine periodisch wiederkehrende partielle Asystolie handelt, setzt sich die Actionsschwäche des Herzens beim Alternans aus der bei jedem Schlag vorhandenen, also nicht alternirenden Hyposystolie und der alternirenden partiellen Asystolie zusammen.

Dieses Verhalten ist auch auf Grund unserer Auseinandersetzungen ganz verständlich. Bevor es zur alternirenden partiellen Asystolie, d. h. bevor es zu einer derartigen Verlängerung der refractären Phase gewisser Muskelfasern des Herzens kommt, dass sie auf den ankommenden Leitungsreiz nicht mehr reagiren, giebt es ein Stadium, in welchem alle Fasern noch reagiren, aber schwächer als normal, da der Leitungsreiz sie zu einer Zeit trifft, in der die erregbare Phase noch nicht jene Höhe der Erregbarkeit erreicht hat, wie normaler Weise. Es besteht also zunächst eine Hyposystolie. Wie viele Fasern sich an dieser Hyposystolie betheiligen, lässt sich nicht sagen; dass es aber mehr Fasern sind, als später asystolisch werden, geht daraus hervor, dass zur Zeit des Alterans die grosse Systole nicht so gross wird, als sie werden müsste, wenn alle Fasern zur Zeit ihres Auftretens normal schlügen.

Diese Hyposystolie, um es nochmals zu betonen, alternirt nicht, sondern wird nur je nach der Stärke und Dauer der einwirkenden Ursache stärker oder schwächer. Aus dieser Hyposystolie entwickelt sich allmählich bei einem Theil der Easern eine Asystolie und damit tritt der Alternans in Erscheinung. Je stärker der Alternans ist, d. h. je stärker die periodische partielle Asystolie ist, desto stärker wird auch im Allgemeinen die Hyposystolie der übrigen Fasern. Da aber in Folge der partiellen Asystolie zur Zeit der kleineren Systole ein Theil der Fasern sich bis zur nächsten grossen Systole ausruht, wird diese zwar grösser, als sie wäre, wenn alle Fasern zu dieser Zeit hyposystolisch wären, aber wegen der Hyposystolie jener Fasern, die zur Zeit der kleinen Systole nicht asystolisch waren, wird die grosse Systole doch nicht so gross, wie sie wäre, wenn alle Fasern norm schlügen. Auch wenn bei weiterer Einwirkung der schädigenden Ursache die kleine Systole beim Alternans ganz verschwindet, würden die restirenden, bei halber Frequenz auftretenden Systolen nicht so gross sein als normaler Weise, sondern es wird auch bei diesen Systolen noch ein gewisser Grad von Hyposystolie bestehen, denn wenn auch alle Fasern zur Zeit der ausfallenden Contraction nicht reagiren und sich bis zur nächsten Systole erholen können,



so sind sie doch in Folge der weiteren Einwirkung der schädigenden Ursache zur Zeit des Auftretens der Systole noch nicht so volkommen erholt, wie normaler Weise.

Für die Klinik ist es nun weiterhin gewiss von Wichtigkeit, zu wissen, dass nicht nur zur Zeit des manifesten, sondern auch zur Zeit des latenten Alternanszustandes (der Alternansdisposition) ein gewisser Grad von Herzschwäche (Kammer- oder Vorhofsschwäche oder beides) vorhanden ist, die zur Zeit des latenten Alternanszustandes (der Alternansdisposition) nur in einem gewissen Grade von Hyposystolie, zur Zeit des manifesten Alteranszustandes ausserdem noch in einem gewissen Grade von periodisch wiederkehrender Asystolie besteht.

Ueber die Beziehung der extracardialen centrifugalen Herznerven zum Alternans.

Die Beziehungen des Vagus und Accelerans zum Alternans sind in Folge der verschiedenen Functionen dieser Herznerven recht verschieden.

Was zunächst die frequenzändernde Function anbelangt, so kann lediglich durch diese der Vagus einen Alternans durch Frequenzherabsetzung zum Verschwinden bringen, der Accelerans einen Alternans durch Frequenzerhöhung verstärken.

Bezüglich der primär stärkeändernden Function der Herznerven wäre zu sagen, dass über ihren Einfluss auf den Alternans noch nicht genügend Erfahrungen vorliegen, zumal gewöhnlich sich der frequenzändernde Einfluss gleichzeitig geltend macht. So viel kann man jedoch sagen, dass die primär stärkeändernden Wirkungen der Herznerven keinen Alternans hervorrufen. Auch ist es wahrscheinlich, dass die primär abschwächende Vaguswirkung beide Systolen verkleinern, wie die primär verstärkende Wirkung beide Systolen vergrössern wird, ohne sonst den Alternans zu beinflussen.

Da die centrifugalen Herznerven die refractäre Phase ändern können, und darüber liegen eine Anzahl Erfahrungen besonders bezüglich des Vagus vor, könnte unter diesem Einfluss auch der Alternans sich ändern, und zwar durch den Vaguseinfluss in der Weise, dass letzterer ihn nicht nur verstärkt, sondern unter Umständen auch hervorruft, durch den Acceleranseinfluss in der Weise, dass letzterer ihn nicht nur abschwächt, sondern auch zum Verschwinden bringt. In der That habe ich dies beobachtet.

Eine Verstärkung des Alternans am Säugethierherzen unter Vaguseinfluss habe ich[1]) in einer der vorhergehenden Mittheilungen abgebildet; hier trat sie trotz Herabsetzung der Kammerschlagzahl ein. Auf die gleichzeitig erfolgende Abschwächung der Systolen, welche, wie gesagt, die grosse wie die kleine Systole des Alternans betraf, kann man die Verstärkung des Alternans nicht zurückführen. Letztere lässt sich meiner Meinung nach nur dadurch erklären, dass die Vagusreizung eine Verlängerung der refractären Phase bewirkte; dafür spricht, dass eine Verstärkung des Alternans nach unseren Ausführungen nur durch eine Zunahme der partiellen Asystolie

1) Vgl. die zweite Mittheilung von mir in diesem Hefte.



zur Zeit der kleineren Systole hervorgerufen werden kann. Da eine solche Zunahme der partiellen Asystolie nur durch die Zunahme der refractären Phase eines Theiles der Musculatur eintreten kann, kann die zur Verstärkung des Alternans führende Vagusreizung die Verstärkung nur dadurch bewirkt haben, dass sie die refractäre Phase verlängerte. Da, wie erwähnt, zur Zeit des Alternans ausser der alternirenden partiellen Asystolie auch eine nicht alternirende Hyposystolie besteht, die dadurch zu Stande kommt, dass der Leitungsreiz Fasern trifft, deren refractäre Phase zwar auch verlängert ist, aber noch nicht so, dass die Fasern auf den Leitungsreiz gar nicht, sondern nur abgeschwächt reagiren, ist es verständlich, dass, wenn noch ein Umstand dazu kommt, der auch die refractäre Phase zu verlängern vermag, wie die Vagusreizung, letztere den Alternans verstärkt. So wie die Vagusreizung in diesem Falle durch Verlängerung der refractären Phase secundär den Alternans, d. h. die periodisch wiederkehrende partielle Asystolie verstärkt, wird sie aber auch die nicht alternirende Hyposystolie verstärken, so dass es fraglich erscheint, inwieweit die Abschwächung aller Systolen durch die Vagusreizung auf der primär und inwieweit sie auf der secundär abschwächenden Vaguswirkung beruht.

Meiner Annahme, dass die Vagusreizung den Alternans durch Verlängerung der refractären Phase verstärkt, widerspricht anscheinend die von F. B. Hofmann[1]) am Froschherzen gemachte Beobachtung, dass auch bei maximaler durch Vagusreizung bewirkter Abschwächung der Contractionen keine Abnahme, vielmehr eine geringe Zunahme der Reizbarkeit eintrat. Diese Beobachtung widerspricht auch anscheinend den Erfahrungen Anderer, z. B. der von Mc William, dass während starker durch Vaguswirkung bewirkter Abschwächung der Vorhofsystolen des Säugethierherzens, auch wenn die Schlagfrequenz durch rhythmische Reizung gleich gehalten wird, die Reizschwelle am Vorhof steigt.

Diese und noch verschiedene andere in der Literatur vorhandene sich anscheinend widersprechende Ergebnisse halte ich nicht für widersprechend, sondern für verschiedene Ergebnisse, die unter verschiedenen Umständen erhalten wurden.

Ich erinnere nur an die lange bekannte Thatsache, dass beim Froschventrikel der Vagus unter gewissen Umständen keinerlei abschwächende Wirkung entfaltet, sie aber sofort äussert, wenn man das Herz verbluten (Muskens) oder das Blut im Herzen stagniren lässt. Ferner ist es z. B. im Hochsommer oft unmöglich, das Froschherz durch Vagusreizung zum Stillstand zu bringen[2]).

Beim Menschen wie beim Säugethier haben wir schon wiederholt die Thatsache beschrieben, dass die Vaguserregung unter Umständen zwar Kammersystolenausfall, aber keine oder nur eine geringe Herabsetzung der Schlagzahl des Vorhofes bewirkt.

Alle diese Beispiele, die ich noch vermehren könnte, führen zu der schon von F. B. Hofmann 1903 geäusserten Anschauung, „dass die

1) Handbuch der Physiologie. Bd. I. S. 271. 1905.

2) Schmidt's Jahrbücher. Bd. 281. S. 121. 1903.



Hemmungsnerven eine ganz bestimmte einheitliche Wirkung auf die Musculatur besitzen, die sich aber je nach den Umständen, insbesondere nach dem jeweiligen Zustande der Musculatur in verschiedener Weise äussert".

Da die Vaguswirkung einen bestehenden Alternans verstärken kann, ist auch die Möglichkeit gegeben, dass sie ihn erst hervorruft. Das wird besonders dann leicht eintreten können, wenn schon eine auf gewisser Verlängerung der refractären Phase basirende Hyposystolie vorhanden ist, die an den verschiedenen Fasern verschieden stark ausgebildet ist. Die hinzukommende Vaguswirkung kann dann die refractäre Phase eines Theiles der Fasern so verlängern, dass sie nicht mehr auf den Leitungsreiz ansprechen, so dass sich eine partielle Asystolie und damit ein Alternans ausbildet.

Ein Analogon zu der Verlängerung der refractären Phase der Kammermusculatur durch Vaguserregung bildet der durch letztere hervorgerufene Kammersystolenausfall in Folge Verlängerung der refractären Phase der Ueberleitungsfasern.

Da die Vaguserregung den Alternans verstärken kann, wäre, wie erwähnt, zu erwarten, dass Acceleranserregung ihn abschwächen bezw. zum Verschwinden bringen kann. In der That verhält es sich so, was ich an der Hand einer Anzahl schon früher veröffentlichter Curven vom Säugethierherzen zeigen kann.

Wie erwähnt, kann der Accelerans durch die Frequenzsteigerung den Alternans verstärken. Ein Beispiel hierfür liefert die Fig. 1a meiner Mittheilung[1]) vom Jahre 1905. Es trat hier in Folge der Acceleransreizung eine Frequenzsteigerung und eine Verstärkung aller Systolen ein. Der nur gering bestehende Alternans wurde stärker, da die den Alternans steigernde Wirkung der Frequenzzunahme durch die den Alternans schwächende Acceleranswirkung übercompensirt wurde.

In den Figuren 9 und 10 meiner Mittheilung[2]) vom 31. Mai 1905 wurde in Folge der Acceleransreizung der zuvor bestehende beträchtliche Alternans trotz beträchtlicher Vermehrung der Schlagzahl zum Verschwinden gebracht bei Vergrösserung aller Systolen.

In Figur 1 meiner Mittheilung[3]) vom Jahre 1906 blieb die Stärke des Alternans in Folge der Acceleransreizung trotz starker Zunahme der Schlagzahl bei Vergrösserung aller Systolen so gut wie unverändert. Da die Schlagzahl so stark zunahm, die Stärke des Alternans aber unverändert blieb, muss eine den Alternans schwächende Acceleranswirkung der den Alternans verstärkenden Wirkung der Frequenzvermehrung das Gleichgewicht gehalten haben.

Wie die bei Vaguserregung zu beobachtende Verstärkung des Alternans durch eine mit der Vaguserregung eintretende Verlängerung, so wird die bei Acceleranserregung zu beobachtende Abschwächung des

1) Pflüger's Archiv. Bd. 107. S. 125. 1905.
2) Pflüger's Archiv. Bd. 108. S. 281. 1905.
3) Pflüger's Archiv. Bd. 115. S. 354. 1906.



Alternans durch eine mit der Acceleranserregung eintretende Verkürzung der refractären Phase bewirkt.

Abgesehen von der Beziehung der Herznerven zum Alternans ergiebt sich aus den angeführten Experimenten, dass der Vagus nicht nur primär, sondern auch secundär die Systolen abschwächen, der Accelerans nicht nur primär, sondern auch secundär die Systolen verstärken kann.

Es sei noch erwähnt, dass eine Vagusreizung Kammersystolenausfall bewirken kann, Acceleransreizung ihn zum Verschwinden bringen kann; also auch hinsichtlich der Wirkungen der Herznerven verhält sich der Alternans analog wie der Kammersystolenausfall.

Zusammenfassung.

1. Das Wesen des Herzalternans beruht auf einer periodisch auftretenden partiellen Asystolie.
2. Die periodisch auftretende partielle Asystolie erklärt sich aus einer solchen Verlängerung der refractären Phase eines Theiles der Fasern, dass sie auf den Leitungsreiz periodisch nicht ansprechen.
3. Ausserdem besteht während des Alternans eine nicht alternirende Hyposystolie, welche sich ebenfalls aus der Verlängerung der refractären Phase erklärt, zu Folge welcher die verschiedenen Fasern auf den Leitungsreiz zwar reagiren, aber verschieden stark.
4. Dass sich die einzelnen Fasern unter dem Einfluss einer bestimmten, Alternans bewirkenden Ursache verschieden verhalten, beruht auf einer Verschiedenheit der Muskelfasern. Diese Verschiedenheit der Muskelfasern des Herzens, die auch aus anderen bekannten Thatsachen schon hervorgegangen ist, lässt sich vorläufig nicht weiter erklären.
5. Zur Zeit des Alternans setzt sich die bestehende Actionsschwäche des Herzens demnach zusammen aus der alternirenden partiellen Asystolie und der nicht alternirenden Hyposystolie.
6. Wenn man bei bestehendem Alternans z. B. die Schlagfrequenz so weit erniedrigt, dass der Alternans verschwindet, besteht doch noch eine gewisse Hyposystolie, denn eine geringe Erhöhung der Schlagfrequenz lässt den Alternans sofort wieder auftreten. Es befindet sich das Herz bezw. der betreffende Kammerabschnitt zur Zeit der Erniedrigung der Schlagfrequenz in einem Zustande, den man als latenten Alternanszustand oder als Alternansdisposition bezeichnen kann, zum Unterschiede vom manifesten Alternanszustand zur Zeit des Alternans.
7. Es besteht eine grosse Aehnlichkeit des Alternans mit der einen Form des Kammersystolenausfalles.
8. Die extracardialen centrifugalen Herznerven können den Alternans abschwächen, verstärken oder auch manifest werden lassen, sei es durch Aenderung der Frequenz, sei es durch Aenderung der refractären Phase der Muskelfasern.



9. Der Vagus kann durch Herabsetzung der Frequenz den Alternans abschwächen oder zum Verschwinden bringen, durch Verlängerung der refractären Phase der Muskelfasern den Alternans verstärken oder erst manifest werden lassen.
10. Der Accelerans kann durch Steigerung der Frequenz den Alternans verstärken oder erst manifest werden lassen, durch Verkürzung der refractären Phase der Muskelfasern den Alternans abschwächen oder zum Verschwinden bringen.
11. Abgesehen vom Alternans hat sich aus den angeführten Experimenten ergeben, dass die Herznerven nicht nur primär die Grösse der Systolen beeinflussen können, sondern auch secundär durch Aenderung der refractären Phase.



V.

Aus dem Institut für Pharmakologie und physiologische Chemie zu Rostock (Director: Prof. R. Kobert).

Beiträge zur Kenntniss der Wirkung einiger Sapogenine und der zugehörigen Saponine auf das Blut.

Von

Willibald Laube.

A. Historisch-literarische Uebersicht.

I. Was sind Saponine?

Selbstverständlich hängt das Wort Saponin etymologisch mit sapo, Seife, zusammen. Der erste Autor, welcher es für einen Pflanzenstoff im Jahre 1808 benutzt hat, Schrader, gebrauchte es jedoch, wie kürzlich L. Rosenthaler[1]) dargethan hat, nur in dem Sinne von „wirksamer Extractivstoff". So redet er von Saponin der Chinarinde und der Enzianwurzel, die beide ja gar kein Saponin im modernen Sinne enthalten. Die Brücke zur Umdeutung des Wortes gab der an ihm ebenfalls dargestellte Extractivstoff der roten Seifenwurzel. Gmelin[2]) gebührt das Verdienst, den Begriff Saponin eingeschränkt zu haben auf die Gruppe der „seifenartig schäumenden Extractivstoffe" aus Drogen des Pflanzenreiches. Das Verdienst, den Glykosidcharakter der in diesen Extractivstoffen steckenden Substanzen erkannt zu haben, dürfte — wenigstens nach Meinung aller französischen Autoren — Bussy[3]) zukommen. Ob diese glykosidischen Saponine der verschiedenen Drogen identisch sind oder nicht, darüber gingen sieben Jahrzehnte lang die Meinungen der Chemiker auseinander. Noch Gg. Dragendorff und sein Schüler Christophsohn[4]) glaubten durch Elementaranalysen die Identität aller bis dahin bekannten Saponine erweisen zu können. Ueber die Wirkung dieser Saponine auf's Blut war damals überhaupt noch nichts bekannt.

Ein Umschwung und eine Vertiefung der Anschauungen trat ein,

---

1) Rosenthaler, Berichte der deutschen pharmazeut. Gesellschaft. 1905. Jg. 15. S. 178.

2) Gmelin, Handbuch der theoretischen Chemie. I. Aufl. 1819. Bd. 3. S. 1325.

3) Bussy, Journ. de Pharmacie. 1833. T. 19. p. 1.

4) Christophsohn, Joh., Vergl. Untersuchungen über Saponine. Dissertation. Dorpat 1874.



als Kobert[1]) sich der Saponinfrage zuwandte. Durch ihn und seine Schüler[2]) wurden folgende Punkte festgestellt:

1. Das Wort Saponin ist ein Sammelname; es giebt viele verschiedene Saponine.

2. Die Elementaranalysen dieser Saponine liefern Werthe, welche sich zum Theil in homologe Reihen anordnen lassen. So nähern sich die Werthe von 35 Saponinen aus den verschiedensten Pflanzenklassen der Formel $C_nH_{2n-8}O_{10}$ so sehr, dass ein zufälliges Zusammenstimmen ausgeschlossen erscheint. Auch die Formel der Solanine, deren es bekanntlich ebenfalls mehrere giebt, lässt sich aus dieser Formel ohne Weiteres ableiten, wenn man ein O durch ein N ersetzt. Acht weitere Saponine stimmen annähernd zu der Formel $C_nH_{2n-16}O_{28}$.

3. Bei der Spaltung der Saponine können secundäre Glykoside als Zwischenprodukte auftreten, zum Theil von der Formel $C_nH_{2n-6}O_7$.

4. Spaltet man hydrolytisch, bis aller Zucker aus dem Molekül der Saponine losgelöst ist, so entstehen Stoffe, von denen einige die Formel $C_nH_{2n-6}O_2$ und andere die Formel $C_nH_{2n-6}O_3$ haben. Erstere werden als Sapogenole und letztere als Oxysapogenole bezeichnet.

5. In manchen Pflanzen finden sich nebeneinander zwei Saponine, welche sich durch die aufeinanderfolgende Fällung des Dekoktes erst mit Bleizucker und dann mit Bleiessig gesondert von einander darstellen lassen.

6. Die zur Reinigung der Saponine bis dahin meist benutzte Barytmethode, d. h. die Fällung mit heiss gesättigter Baryumhydroxydlösung hat ihre Bedenken, da sie auf die Wirkung der Saponine abschwächend wirkt.

7. Das Wirkungsbild aller Saponine ähnelt sich namentlich insofern, als sie fast ausnahmslos auf rote Blutkörperchen der verschiedensten Thiere hämolytisch und auf Fische bei Zusatz zum Wasser selbst bei grosser Verdünnung abtödtend wirken.

---

1) Kobert, R., Ueber Quillajasäure. Ein Beitrag zur Kenntniss der Saponingruppe. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 1887. Bd. 23. S. 233. — Derselbe, Beiträge zur Kenntniss der Saponinsubstanzen. Stuttgart 1904. — Derselbe in Abderhalden, Handbuch der biochem. Arbeitsmethoden. Wien und Berlin. 1909—10. — Derselbe in Abderhalden, Biochem. Handlexikon. Berlin 1910—11. — Derselbe, Was soll der Dermatolog über Saponine wissen? Dermatol. Studien. 1910. Bd. 20. S. 163.

2) Pachorukow, Dmit., Ueber Sapotoxin. Arbeiten des pharmakol. Instituts zu Dorpat. 1888. Bd. 1. S. 1. — Atlass, Jos., Ueber Senegin. Ebendas. S. 57. — Tufanow, Nik., Ebendas. S. 100. — Kruskal, Nik., Ueber einige Saponinsubstanzen. Ebendas. 1891. Bd. 6. S. 1. — Derselbe, Ueber Agrostemma Githago. Ebendas. S. 89. — v. Schulz, Wit., Ein Beitrag zur Kenntniss der Sassaparille. Ebendas. 1896. Bd. 14. S. 1. — Derselbe, Ein Beitrag zur Kenntniss einiger weiterer Saponinsubstanzen, namentlich der roten Seifenwurzel. Ebendas. S. 82. — Frieboes, Walth., Beiträge zur Kenntniss der Guajakpräparate. Stuttgart 1903. — Halberkann, Jos., Ueber Assamin, das neutrale Saponin der Assamtheesamen. Biochem. Zeitschr. 1909. Bd. 19. S. 310.



II. Wo finden sich Saponine?

Nach der Zusammenstellung von Kobert finden sich Saponine in etwa 60 Familien des Pflanzenreichs, die sich auf alle drei Gruppen der Monokotylen, der Dikotylen und der Gefässkryptogamen vertheilen. In der Klasse der Bakterien sind zwei Arten als Saponinbildner angesprochen worden: doch wurde diese Angabe später bestritten. Im Thierreich hat Faust im Schlangengift zwei Saponine nachgewiesen.

Von officinellen Pflanzen sind die folgenden reichlich saponinhaltig: Cortex Quillajae, Cortex (nicht Lignum) Guajaci, Radix Sassaparillae, Radix Senegae, von Digitalis Semen mehr als Folia.

Von obsoleten Drogen nenne ich namentlich Stipites Dulcamarae, Radix Saponariae rubrae und Radix Saponariae albae sowie Tuber Chinae.

III. Einige Einzelheiten über die Wirkung der Saponine auf das Blut.

Neben den vielen Einflüssen, welche die Saponinsubstanzen auf die äussere Haut, die Schleimhäute, den Magendarmkanal, das Centralnervensystem, die quergestreifte Muskulatur und das Nervengewebe ausüben, interessiert uns hier vor allen Dingen die Frage der Einwirkung der Saponinsubstanzen auf das Blut.

Zu diesem Zwecke will ich versuchen, das bisher Bekannte hinsichtlich dieser ihrer Wirkung kurz zusammenzufassen.

Kobert war es, der bereits in den 80er Jahren in dieser Richtung Versuche anstellte und sich dabei zunächst der aus der Cortex Quillajae Saponariae herstammenden und in Gestalt des Na-Salzes auftretenden Quillajasäure bediente. Defibrinirtes Blut — es wurde solches von Katzen, Hunden und Kaninchen genommen — wurde mit quillajasaurem Natron versetzt und dabei die Veränderungen, die mit dem Blute in auffallend deutlicher Form vor sich gingen, genau untersucht. Das Blut wurde stets defibrinirt und 50—100fach mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt angewandt. Die roten Blutkörperchen wurden einestheils ausgelaugt, anderntheils auch gänzlich aufgelöst. Danach erschien das Blut dann stets lackfarben. Auch die weissen Blutkörperchen wurden stets abgetödtet; sie verloren aber ihre Gestalt nicht. Spätere Untersuchungen haben gezeigt, dass bei vorsichtigem Saponinzusatz die rothen Blutkörperchen nur ausgelaugt, aber nicht aufgelöst werden. Eine partielle Hämolyse der rothen Blutkörperchen wurde auch dann noch beobachtet, wenn es sich um eine Concentration des Giftes im Blute von 1 : 100000 handelte, indem das Serum, das sich normaliter farblos oben absetzt, sich nunmehr roth färbte. Eine auffallende Begünstigung der Gerinnung des undefibrinirten Blutes durch Natrium quillajinicum war wenigstens bei kleineren Dosen nicht zu bemerken; beim Cyclamin nach Tufanow aber wohl.

Bei Injection grosser Dosen von quillajasaurem Natron ins Blut kommt die hämolysirende Wirkung des Natrium quillajinicum ebenfalls zur Geltung. So spritzte Kobert einer Katze 10 mg dieses Salzes in eine kleine Fussvene. Vor und während der Vergiftung wurden bei dieser Katze Zählungen der rothen Blutkörperchen vorgenommen. Dabei



ergab sich, dass die vor der Vergiftung im Cubikmillimeter Blut enthaltenen 10,65 Millionen Erythrocyten in der 22. Stunde der Vergiftung auf 6,93 Millionen gesunken waren.

Von grossem Interesse dürfte es nun sein, zu wissen, welche Rolle das Serum bei der Hämolyse der rothen Blutkörperchen spielt, ob es derselben indifferent oder hindernd gegenüber steht.

Da zeigte nun Kruskal[1]) an der Hand einer Reihe von Untersuchungen, die er unter anderen Saponinsubstanzen auch mit Agrostemma-Sapotoxin, d. h. mit dem neutralen Saponin der Kornrade vornahm, folgendes:

Er fand, dass das Agrostemma-Sapotoxin die rothen Blutkörperchen in 1—2 proc. Blutkochsalzgemischen nur noch bei einer Verdünnung von 1 : 15000 auflöst. Wurde das Blut concentrirter als 2 proc. genommen, so war die Wirkung noch geringer. Als nun an Stelle des 1 proc. Blutes eine 1 proc. Suspension von Blutkörperchen in physiologischer Kochsalzlösung — d. h. also Körperchen ohne Serum — genommen wurde, wirkte das Agrostemma-Sapotoxin selbst noch bei einer Concentration von 1 : 38000 total hämolytisch auf die rothen Blutkörperchen ein. Damit war der Beweis erbracht, dass das Serum die auflösende Wirkung der Saponinsubstanz auf die rothen Blutkörperchen hindert.

Doch wie ist diese Wirkung des Serums zu erklären? E. Hédon[2]) und andere wiesen nach, dass die verschiedenen Saponinsubstanzen nur deshalb auf die isolirten Blutkörperchen stärker hämolytisch wirken, weil das Serum einen oder mehrere „Schutzkörper" enthält.

Welcher Art dieser oder diese „Schutzkörper" sind, dies zu finden, war Ransom vorbehalten.

Ransom[3]) stellte seine Versuche mit Saponinum pur. alb. Merck an und wies nach, dass diese Giftsubstanz bei Hundeblut noch in einer Verdünnung von 1 : 200000 auf die vom Serum getrennten rothen Körperchen hämolytisch einwirkte, während das Vollblut bei einer Verdünnung des Saponins von nur 1 : 40000 nicht mehr angegriffen wurde. Dies war also ein dem Kruskal'schen ganz analoger Befund, d. h. die rothen Blutkörperchen schwimmen in einem Medium, das ihnen einen gewissen Schutz gegen die zerstörende Kraft des Saponins verleiht, indem dieses selbst die Giftsubstanz an sich fesselt.

Ransom stellte nun dreierlei fest:

1. Die relative Immunität der Blutsorten gegen Saponin hängt hauptsächlich von der Menge des im Serum befindlichen Schutzkörpers ab. So fand er, dass 0,75 ccm Hundeserum im Stande sind, 2 mg Saponin so zu fixiren, dass nachher zugesetztes Blut nicht mehr angegriffen wird.

2. Die saponinbindende Kraft des Serums wird durch halbstündiges Erwärmen auf 55° C. nicht nachtheilig beeinflusst.

---

1) s. Kobert, Dorpater Arbeiten. 1891. VI. S. 126.

2) Hédon, Compt. rend. de la soc. de biolog. 1900. p. 771, citirt nach Kobert's Monographie. S. 17.

3) s. Deutsche med. Wochenschr. 1901. S. 194.



3. Wird dagegen das Serum schwach angesäuert, gekocht und filtrirt, so hatte das Filtrat seine bindende Kraft auf Saponin verloren.

Folgender Versuch nun führte Ransom zur Entdeckung des im Serum befindlichen Schutzstoffes:

Ransom schüttelte Hundeserum mit Aether aus, decantirte und vertrieb den im Serum gelösten Aether. Dabei fand er, dass das Serum seine saponinbindende Kraft vollkommen verloren hatte. Der beinahe völlig verdampfte Aetherextract des Serums dagegen gab, als er in Kochsalzlösung gethan wurde, eine milchige Emulsion, die ihrerseits die Fähigkeit besass, die Hämolyse der rothen Blutkörperchen durch Saponin zu hindern.

Daraus war zu folgern, dass der betreffende im Serum vorhandene Schutzstoff in Aether löslich sein musste.

Ransom untersuchte darauf den Aetherextract näher und fand, dass der Schutzstoff das Cholesterin ist. Den Beweis für die Richtigkeit dieser Entdeckung führte Ransom dadurch, dass er etwas reines Cholesterin in Lecithin emulsionirte und dabei fand, dass diese Emulsion dieselbe Wirkung dem Saponin gegenüber ausübte wie der Aetherextract des Serums, während das Lecithin für sich allein ohne jegliche entgiftende Wirkung auf das Saponin war.

Ransom stellte ferner folgenden Versuch an:

Er setzte zu 20 ccm einer 0,1 proc. Lösung von Saponin in 0,85 proc. Kochsalzlösung 1 ccm einer 1 proc. Lösung von Cholesterin in Aether, schüttelte die Mischung gut durch und liess sie einige Stunden bei 36° C stehen; so erwies sich die Mischung, nachdem der Aether durch Luftdurchleitung entfernt worden war, als vollkommen unschädlich für Hundeblut. Filtrirte er, so war das wasserhelle Filtrat ebenfalls wirkungslos.

Fasst man somit die Ergebnisse der Ransom'schen Versuche zusammen, so findet man, dass, was die hämolytische Wirkung des Saponins anbetrifft, das Cholesterin in dem Serum als Giftableiter fungirt, indem ein gewisses Löslichkeitsverhältniss zwischen Saponin und Cholesterin besteht, wodurch das Cholesterin unter gewissen Bedingungen zum Schutzstoff gegen das Saponin wird, indem es letzteres — wie die Versuche zeigten — völlig entgiftet.

Ob diese Entgiftung des Saponins durch Cholesterin in Folge einer chemischen Reaction stattfindet oder durch einen physikalischen Vorgang bedingt sei, war im Anfang zweifelhaft.

Hausmann, Abderhalden und Le Count fanden, dass chemische Momente bei der Entgiftung hämolytischer Substanz durch Cholesterin eine Rolle spielen.

Zu dieser Ansicht gelangten ferner auch Kobert, Madsen und Noguchi, welche die Existenz einer äusserst labilen Saponin-Cholesterin-Verbindung annahmen. Der exacte rein chemische Nachweis für das Vorhandensein eines Saponincholesterids fehlt aber noch vollkommen.

Deshalb machte es sich A. Windaus[1]) zur Aufgabe, die vermuthete Verbindung zwischen Saponin und Cholesterin in einwandsfreier Form

1) Windaus, Berichte der Deutschen chemischen Gesellschaft. Bd. 42. 1909. S. 238.



darzustellen und wählte zu diesem Behufe unter den Saponinen das Digitonin. In der That erzielte Windaus mit Leichtigkeit eine Umsetzung zwischen Digitonin und Cholesterin. Er goss alkoholische Lösungen beider Substanzen zusammen und erhielt sofort einen in feinen Nadeln krystallisirenden Niederschlag, der aus einer Verbindung von Digitonin und Cholesterin besteht.

Die Darstellung geschieht folgendermaassen:

Man löst 1 g Digitonin in 100 ccm 90 proc. Alkohol und setzt dazu eine Lösung von 0,4 g Cholesterin in 60 ccm 95 proc. Alkohol. Beide Lösungen werden in heissem Zustande zusammengeschüttet. Der Niederschlag besteht aus grösseren, gut ausgebildeten Krystallen, die unter dem Mikroskop sich als zu Rosetten zusammengesetzt zeigen. Nachdem der Niederschlag 1 Stunde gestanden hat, wird er abfiltrirt, mit Alkohol ausgewaschen und dann getrocknet. Löst man ihn in 120 ccm kochendem Methylalkohol auf und setzt alsdann mit Vorsicht ein wenig Wasser zu, so lässt er sich leicht und ohne Zersetzung umkrystallisiren. Als Cholesterinderivat erkennt man die Verbindung daran, dass sie ganz deutlich die Liebermann-Burchard'sche Cholestolprobe giebt.

Eigenschaften der Verbindung sind, dass sie in lufttrockenem Zustande Krystallwasser enthält, das bei 110° langsam abgegeben wird; in getrocknetem Zustande ist sie sehr hygroskopisch; endlich zeigt es sich bei der Analyse, dass die Verbindung sehr schwer verbrennlich ist.

Was nun die Analyse anbetrifft, so ergiebt sich mit Sicherheit, dass sich 1 Molekül Digitonin und 1 Molekül Cholesterin — ohne dass Wasser abgegeben wird — zu einer Anlagerungsverbindung vereinigen:

$$C_{55}H_{94}O_{28} + C_{27}H_{46}O = C_{82}H_{140}O_{29}.$$

Es handelt sich somit bei der Reaction zwischen Digitonin und Cholesterin um die Bildung einer Molekularverbindung.

Es muss das Digitonincholesterid unbedingt als ein „chemisches Individuum“ und nicht etwa als Adsorptionsverbindung aufgefasst werden.

Wie fest der Komplex ist, geht daraus hervor, dass man auch bei andauernder Extraction mittels Aether nicht imstande ist, demselben das gebundene Cholesterin zu entziehen.

Es hat sich herausgestellt, dass auch andere Saponine mit dem Cholesterin Additionsproducte geben; jedoch zeigen dieselben im Allgemeinen nicht ganz die Eigenschaften wie die Digitoninderivate. So ist das Solanincholesterid nur in geringem Grade krystallisationsfähig. Das Cyclamincholesterid krystallisirt in sehr kleinen und sehr feinen Nadeln. Auch giebt es bei der Extraction mit Aether das gebundene Cholesterin wieder ab, ist mithin weit weniger beständig als das Digitonincholesterid.

Als Ergänzung zur obigen Windaus'schen Methode möchte ich noch einiges anführen, was Kobert[1]) in seiner „Darstellung der Saponine“

1) Kobert in Abderhalden, Handbuch der biochem. Arbeitsmethoden. Bd. II. Abt. 2. Berlin u. Wien. 1910. Abschnitt: „Kobert, Darstellung der Saponine“.



erwähnt. Danach findet weder bei der Cholesteridbildung noch bei der Aufspaltung der Saponine eine Aenderung des Moleküls statt, so dass mithin von einer Einbusse an toxischer Wirkung, viel weniger also von einer völligen Entgiftung im Molekül des Saponins nicht die Rede ist. Sobald das Cholesterin abgelöst wird, tritt die toxische Wirkung unverändert wieder zu Tage. Die Methode nach Windaus setzt voraus, dass das Saponin bereits vorgereinigt sei. Alsdann wird eine etwa 1 proc. Lösung des Saponins in Alkohol mit einer 1 proc. Lösung von Cholesterin in Alkohol versetzt. Dabei fallen die Saponincholesteride teilweise als unlöslicher Niederschlag aus, z. Th. bleiben sie in Lösung, welch' letzterer Umstand den Endpunkt des Zusatzes der Cholesterinlösung schwer erkennen lässt. Man sei, sagt Kobert, deshalb gezwungen, einen Ueberschuss von Cholesterin zuzusetzen, kurze Zeit zu erhitzen und zur Trockne einzudampfen. Das so entstandene feste Cholesterid sei in Wasser und in Alkohol unlöslich und könne deshalb mit Wasser und mit Alkohol ausgewaschen und so von jeglichen, das Saponin verunreinigenden Substanzen befreit werden. Keineswegs bilde dabei jedes Saponin ein krystallinisches Cholesterid. Manche Saponincholesteride würden schon durch einen Ueberschuss von Aether zerlegt; die anderen müssten vorsichtig verseift werden, um das Saponin abzuspalten. Kommen wir nun nach dieser Abschweifung auf die hämolytische Wirkung der Saponinsubstanzen gegenüber den rothen Blutkörperchen zurück, so muss gesagt werden, dass die Stromata der rothen Blutkörperchen durchsichtig werden, aber sie lösen sich nicht auf.

Zum Schluss dieses Kapitels lasse ich noch eine Tabelle der hämolytischen Kraft der Saponine nach Kobert's Lehrbuch der Intoxikationen, 2. Aufl., 1906, Bd. II, S. 452 folgen. Sämmtliche Angaben beziehen sich auf 1—2 proc. Rinderblut-Kochsalzgemisch, also nicht etwa auf isolirte serumfreie Körperchen. Die von Kobert und seinen Schülern geprüften Saponine wurden von ihnen nach der Bleimethode dargestellt. (Siehe nebenstehende Tabelle.)

IV. Ueber Sapogenine.

Wie schon oben erwähnt wurde, entstehen durch hydrolytische Spaltung der Saponine neben verschiedenartigen Zuckern (Pentosen und Hexosen) die sogen. Sapogenine. Man muss diese in zwei Untergruppen eintheilen, nämlich in solche, welche bei weiterer Spaltung nochmals Zucker liefern. Diese nennt man nach Kobert's Terminologie[1]) Anfangssapogenine oder secundäre Glykoside. Die keinen Zucker mehr liefernden heissen Endsapogenine. In einigen Drogen sind Anfangssapogenine präformirt vorhanden, während Endsapogenine bisher nur als Kunstproducte gewonnen worden sind. Von den präformirten Anfangssapogeninen verrathen sich einige als solche dadurch, dass neben ihnen in der Droge auch das zugehörige Saponin vorhanden ist, so namentlich in verschiedenen Theilen der Rosskastanie. In anderen Drogen ist bis jetzt nur das Anfangssapogenin, das Ausgangssaponin

1) Siehe Kobert in Eulenburg's Realencyklopädie der Med. IV. Aufl. Bd. XII. 1912. Artikel Saponine.



No.	Bezeichnung der Substanz	Völlige Hämolyse erfolgt noch bei	Wer stellte die Prüfung an
1	Dioscin der Dioscorea Tok. Mak.	1 : 400 000	Honda
2	Sarasaponin der Sarsaparille	1 : 125 000	v. Schulz
3	Parillin der Sarsaparille	1 : 100 000	v. Schulz
4	Cyclamin des Alpenveilchens	1 : 100 000	Tufanow
5	Digitonin des Fingerhutes	1 : 80 000	Kruskal
9	Yuccasaponin der Palmenlilie	1 : 75 000	Kruskal
8	Melanthin des Schwarzkümmels	1 : 75 000	Kobert
7	Palaquiumsaponin	1 : 75 000	Greshoff
9	Smilasaponin, amorphes	1 : 50 000	v. Schulz
10	Herniariasaponin	1 : 40 000	Kobert
11	Payenasaponin	1 : 40 000	Greshoff
12	Mimusopssaponin	1 : 40 000	Greshoff
13	Dolichossaponin	1 : 40 000	Greshoff
14	Barringtoniasaponin	1 : 35 000	Weil
16	Smilacin, krystallinisches	1 : 30 000	Kruskal
16	Lev. Seifenwurzelsapotoxin (Saponalbin)	1 : 20 000	Kruskal
17	Acaciasaponin	1 : 20 000	Weil
18	Balanitesaponin	1 : 18 000	Weil
19	Illipesaponin	1 : 18 000	Weil
20	Agrostemmasapotoxin	1 : 15 000	Kruskal
21	Colubrinasaponin	1 : 15 000	Weil
22	Sapindussapotoxin (S. Saponaria)	1 : 14 000	Kruskal
23	Sapindussaponin (S. Mukorossi)	1 : 13 000	Weil
24	Sapindussaponin (S. Rarak)	1 : 13 000	Kobert
25	Senegin	1 : 12 000	Atlas
26	Rosskastaniensaponin (Aphrodaescin)	1 : 12 000	Weil, Kobert
27	Quillajasapotoxin	1 : 10 000	Kobert
28	Quillajasäure (als Na-Salz)	1 : 10 000	Hoffmann
29	Saponinum purissimum Merck	1 : 10 000	Pachorukow
30	Cereinsäure	1 : 10 000	Kobert
31	Durantasaponin	1 : 10 000	Greshoff
32	Entadasaponin	1 : 10 000	Greshoff
33	Araliasaponin	1 : 10 000	Greshoff
34	Theesamensaponin	1 : 10 000	Weil
35	Assamtheesaponin	1 : 10 000	Kobert
36	Solanin	1 : 8 300	Kobert
37	Guajakblättersaponinsäure	1 : 5 000	Kobert
38	Paphiopedilumsaponin	1 : 5 000	Greshoff
39	Cosciniumsaponin (C. Blumeanum)	1 : 5 000	Greshoff
40	Polysciassaponin	1 : 5 000	Greshoff
41	Saporubrin der Sap. rubra	1 : 4 000	v. Schulz
42	Dioscoreasapotoxin	1 : 2 222	Honda
43	Mezoneurumsaponin	1 : 1 000	Greshoff
44	Tiliacorasaponin	1 : 1 000	Greshoff
45	Diplochisiasaponin	1 : 1 000	Greshoff
46	Chamaelirin	1 : 700	Kruskal
47	Heptapleurum ellipticum	1 : 200	Greshoff
48	Guajaksaponin, neutrales (aus Rinde)	löst kaum	Frieboes
49	Guajaksaponin, neutrales (aus Blättern)	löst kaum	Frieboes
50	Trevesiasaponin	löst kaum	Greshoff
51	Cosciniumsaponin (C. fenestratum)	löst kaum	Greshoff
52	Eriasaponin	löst kaum	Greshoff

aber noch nicht gefunden worden. Natürlich ist in solchen Fällen nicht mit Sicherheit zu sagen, dass es sich um ein secundäres Glykosid handelt; nur die Zusammenstellung der chemischen Formeln aller primären Saponine giebt dazu Veranlassung, diese fraglichen als nicht analog allen übrigen in eine besondere Reihe zu stellen, für die die beiden oben angeführten



allgemeinen Saponinformeln nicht passen. Durch diese Ueberlegungen wurde Kobert veranlasst, folgende Formeln zusammenzustellen, welche dem Typus $C_nH_{2n-6}O_7$ entsprechen:

1. $C_{17}H_{28}O_7$ Blätterteläscin, in den Blättern der Rosskastanie präformiert.
2. $C_{18}H_{30}O_7$ Teläscin, aus dem Argyräscin der Samen der Rosskastanie.
3. $C_{18}H_{30}O_7$ Kapselteläscin, in den Fruchtschalen der Rosskastanie präformirt.
4. $C_{18}H_{30}O_7$ Panakon, aus dem Panakon oder einem anderen Saponin des Rhizoms von Panax Ginseng.
5. $C_{20}H_{34}O_7$ Randiaanfangssapogenin, aus dem Fruchtmus-Saponin von Randia dumetorum.

Einige weitere Substanzen mit 7 Sauerstoffatomen passen zwar nicht in die Reihe $C_nH_{2n-6}O_7$, werden aber von Kobert ebenfalls in die Gruppe der Anfangssapogenine gestellt:

6. $(C_{16}H_{28}O_7)_2$ Panaquilon, im Rhizom von Panax Ginseng präformirt (die Reihe würde $C_{16}H_{26}O_7$ verlangen).
7. $C_{16}H_{28}O_7$ Paridin, zum Theil in der Wurzel von Paris quadrifolia präformirt.
8. $C_{20}H_{33}O_7$ Melanthinsäure, im Samen von Nigella sativa präformirt (die Reihe würde $C_{20}H_{34}O_7$ verlangen).
9. $C_{20}H_{37}O_7$ Seneginin, aus dem Senegin der Senegawurzel.

Eine zehnte von Kobert auf Grund früherer Analysen hierher gerechnete Substanz, das Maclayetin, erhalten durch Spaltung des Maclayins der Nüsse von Illipe Maclayana, hat sich nach neueren noch unveröffentlichten Analysen von L. Spiegel als anders zusammengesetzt erwiesen und muss jetzt als Endsaponin betrachtet werden.

Von den hiermit aufgezählten Anfangssapogeninen darf von vornherein angenommen werden, dass sie noch saponinartig wirken, weil sie ja noch Glykosidcharakter besitzen. In der That erwies sich z. B. die Melanthinsäure bei Kobert's Versuchen als sehr stark wirksam, und zwar sowohl für das ganze Thier als auch beim Blutversuch im Reagensglas.

Wir kommen damit zu den Endsapogeninen. Kobert[1]) ordnet eine Anzahl Sapogenine nach dem O-Gehalt in zwei Reihen, nämlich mit O_2 und O_3.

Die mit O_2 sind sicher sämmtliche Endsapogenine; von denen mit O_3 sind die Mehrzahl ebenfalls Endsapogenine.

In der Reihe mit O_2 finden sich Endsapogenine aus 5 verschiedenen Drogen, denen sämmtlich ein und dieselbe Formel $C_{14}H_{22}O_2$ zukommt. Es ist möglich, dass diese untereinander identisch sind; jedoch liegen dahingehende Untersuchungen noch nicht vor. Hesse[2]), welcher zuerst darauf hingewiesen hat, dass ein Kern $C_{14}H_{22}O_2$ wohl in vielen Saponinen stecken möge, nennt diese Substanz Sapogenol. Die allgemeine Formel

1) Kobert, Dermatolog. Studien. Bd. 20. 1911. S. 168.
2) Hesse, Liebig's Annalen. Bd. 261. 1891. S. 373.



dafür ist $C_n H_{2n-6} O_2$. Wenn gewisse Analysen von Zimmermann[1]) richtig sind, findet sich zu dieser allgemeinen Formel auch noch ein niedrigeres Glied $C_{12}H_{18}O_2$. Kobert nennt alle Glieder der Reihe $C_n H_{2n-6} O_2$ Sapogenole. Zu dieser Reihe rechnet er folgende Endsapogenine:

1. $C_{12}H_{18}O_2$ Endsapogenin des Saponalbins der Rad. Saponariae albae nach Zimmermann.
2. $C_{14}H_{22}O_2$ Endsapogenin des Saponalbins der Rad. Saponariae albae nach älteren Analysen von Rochleder.
3. $C_{14}H_{22}O_2$ Endsapogenin des Saporubrins der Rad. Saponariae rubrae.
4. $C_{14}H_{22}O_2$ Endsapogenin des Quillajasapotoxins der Cortex Quillajae.
5. $C_{14}H_{22}O_2$ Endsapogenin des Parillins der Sarsaparille.
6. $C_{14}H_{22}O_2$ Cyclamiretin des Cyclamins aus Cyclamen europaeum.

Eine zweite Reihe von Sapogeninen von der Formel $C_n H_{2n-6} O_3$ nennt Kobert Oxysapogenole. Er rechnet folgende Stoffe hierher:

1. $(C_{10}H_{14}O_3)_2$ Assaminsapogenin, aus der Acetylverbindung des neutralen Saponins der Samen von Thea assamica dargestellt.
2. $(C_{11}H_{16}O_3)_2$ Assaminsapogenin, aus der Kaliumverbindung abgeschieden.
3. $(C_{11}H_{16}O_3)_2$ Cephalanthin; es ist in der Rinde von Cephalanthus occidentalis präformirt enthalten und ist sicher kein Endsapogenin.
4. $C_{12}H_{18}O_3$ Raraksapogenin, aus dem Saponin von Sapindus Rarak.
5. $C_{14}H_{22}O_3$ Herniariasapogenin, aus dem Saponin der Herniaria vulgaris.
6. $(C_{14}H_{22}O_3)_2$ Entadasapogenin, aus dem Saponin der Entada scandens.
7. $(C_{14}H_{22}O_3)_2$ Sarsasapogenin, aus dem Sarsasaponin der Sarsaparille.
8. $(C_{15}H_{24}O_3)_2$ Digitogenin, aus dem Digitalin der Digitalisblätter.
9. $(C_{15}H_{24}O_3)_2$ Verbascumsapogenin, aus dem Saponin der Früchte von Verbascum sinuatum.

Die Frage, ob die Endsapogenine noch die typischen Wirkungen der Saponine haben oder nicht, ist verschieden beantwortet worden. Das nächste Capitel soll sich mit der Entscheidung dieser Frage beschäftigen.

B. Eigene Versuche.

I. Einige Versuche über Saponalbin.

Im ersten Augenblick kann es befremdlich erscheinen, dass ein Autor die Sapogenine wirksam fand, andere aber nicht. Dieser Widerspruch wird aber verständlich, wenn man auf das physikalische Verhalten dieser Substanzen eingeht. Alle Endsapogenine sind in Wasser

1) Zimmermann, Ueber die Spaltung des Gypsophilasaponins. Dissert. Strassburg 1909. S. 37.



bei neutraler und saurer Reaktion unlöslich. Das Filtrat einer Verreibung von Sapogenin mit Wasser ist daher stets unwirksam, da es nichts oder so gut wie nichts enthält. Zusatz von kohlensauren oder fixen Alkalien wirkt auf die Endsapogenine anders, falls diese frisch dargestellt und noch feucht sind, als wenn sie im Trockenschrank scharf getrocknet worden sind. Während die noch feuchten Präparate sich schon bei Anwesenheit von Spuren eines Alkalis völlig lösen, ist die Löslichkeit der scharf getrockneten auch bei Anwesenheit von viel kohlensaurem Natrium eine recht mangelhafte. Der erste, welcher ein stark wirksames Sapogenin beschrieb, ist Brandl[1]). Er sagt, dass das Sapogenin der Agrostemmasäure und des Agrostemmasapotoxins die Giftwirkungen der Muttersubstanzen unverändert zeigt. Gegen diese Angaben kann nun zwar kein Einspruch erhoben werden, wohl aber gegen die Deutung des genannten Sapogenins als Endsapogenin. Kobert[2]) spricht es geradezu als Anfangssapogenin an.

Es war nun meine Aufgabe, mit wirklichen Endsapogeninen Versuche anzustellen.

Zunächst benutzte ich das der Radix Saponariae albae. Ich referire über diese Droge zunächst kurz nach Kruskal[3]). Das in ihr enthaltene Saponin, welches von Kruskal als Sapotoxin der Saponaria alba bezeichnet wird, wird jetzt als Saponalbin bezeichnet, in Analogie zum Saporubrin, d. h. zum Sapotoxin der Saponaria rubra.

Die im Handel unter dem Namen weisse, levantische, ägyptische, spanische oder indische Seifenwurzel (Radix Saponariae albae) käufliche Droge stammt — wie Flückiger dargethan hat — von Gypsophila Arrostii Gussone und von Gypsophila paniculata L.; erstere ist die in Süditalien in den Handel gebrachte, letztere die in Kleinasien übliche.

Ich referire hier nach Kruskal über das in der kleinasiatischen Radix Saponariae albae enthaltene mit Saponalbin bezeichnete Sapotoxin.

Die Darstellung dieser Substanz kann nach verschiedenen Methoden erfolgen, auf die ich nur zum Theil des Näheren eingehen will. Erwähnen will ich nur, dass die Darstellung des Saponalbins nach der von Kobert und Pachorukow angegebenen Bleimethode und die nach der Magnesiamethode von Greene die die empfehlenswerthesten sind.

Was nun die Eigenschaften des von mir benutzten Saponalbins anbelangt, so ist dasselbe amorph und hat eine weissgelbe Farbe. Der Geschmack des Saponalbins ist anfangs milde, dann brennend und erzeugt für lange Zeit Kratzen im Halse. Der Staub desselben erregt heftiges Brennen in der Nase und Niesen.

Die Löslichkeitsverhältnisse des Saponalbins liegen nun so, dass es sich in Wasser sehr leicht löst; in starkem Weingeist ist das Saponalbin schwerer löslich als in schwachem, in siedendem Alkohol leichter als in kaltem; beim Erkalten fällt es zum grössten Theil wieder aus. In Aether,

1) Brandl, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 54. 1906 und Bd. 59. 1908.

2) Kobert in Abderhalden's Biochem. Handlexicon. Bd. 7. 1. Hälfte. 1910. S. 171.

3) Kruskal in Kobert's Arbeiten des Pharm. Instituts zu Dorpat. Bd. VI.



Chloroform, Petroläther, Benzin und Schwefelkohlenstoff ist das Saponalbin unlöslich.

Sonstige Eigenschaften gehen dahin, dass die wässerige Lösung des Saponalbins neutral reagirt; beim Schütteln entsteht viel Schaum; noch mehr Schaum entsteht bei Hinzugabe eines kohlensauren Alkali, von Aetzkali oder Aetznatron, oder auch von Ammoniak. Je concentrirter die wässerige Lösung ist, desto mehr besitzt sie die Fähigkeit, unlösliche Körper suspendirt zu halten. Bei längerem Stehen an der Luft in nicht sterilen Lösungen zersetzt sich die wässerige Lösung recht schnell.

Ausser den oben bereits angeführten Eigenschaften bei Einwirkung auf die Organe ruft das Saponalbin fernerhin Lähmung des Centralnervensystems mit gelegentlich auftretenden intercurrenten Krämpfen und Erbrechen hervor. Ferner ergab die Section von mit Saponalbinlösung in die Vena jugularis injicirten Thieren als constanten Befund Darmentzündung und subendocardiale Blutaustritte. Bei Application per os zeigte sich aber, dass selbst Decigrammdosen des Saponalbins, in den Magen von Kaninchen eingeführt, reactionslos ertragen werden, was davon herrührt, dass diese Substanz vom Darmcanal eben nur äusserst langsam oder gar nicht resorbirt, dagegen von den glykosidspaltenden Darmbakterien vermuthlich sehr rasch tiefgreifend zerlegt und dabei entgiftet wird. Brandl konnte für die beiden Saponine der Kornrade in der That nachweisen, dass sie im Darmcanal bis zu einer Substanz abgebaut werden, die nach Kobert's Auffassung ein Endsapogenin ist.

Wurde einem Kaltblüter, z. B. einem Frosch, subcutan Saponalbinlösung injicirt, so rief diese Injection schon bei milligrammatischen Dosen locale Unempfindlichkeit gegen Reize hervor. Bei grösseren Dosen trat fast gleichzeitig mit der Abschwächung der Sensibilität auch eine solche der Motilität ein, welche auf groben anatomischen Veränderungen der Substanz der Nerven und Muskeln beruht.

Erfolgte die Subcutaninjection bei Warmblütern, so erfolgten Anästhesie, Eiterungen und heftige Schmerzen. Betont werden muss, dass bei äusserlicher Application des Saponalbins keine anästhesirende Wirkung, z. B. auf die Froschhaut, ausgeübt wurde.

In Bezug der Einwirkung des Saponalbins auf die Musculatur und auf isolirte Nerven ist zu sagen, dass dieselben nicht nur geschädigt sondern sogar abgetödtet werden. Die dünnen Muskeln werden natürlich leichter als die dicken in ihrer Vitalität geschädigt. Ferner werden die Nervenstämme langsamer als die Muskeln geschädigt, weil hier die dicke Nervenscheide einen mehr oder weniger grossen Schutz dem Nervenstamme bietet.

Analog der deletären Einwirkung auf die peripheren Nerven und die willkürliche Musculatur bewirkt das Saponalbin auch eine mehr oder weniger vollständige Lähmung des Herzprotoplasmas.

Der Einwirkung der Saponine auf das Blut ist bereits Erwähnung gethan, andererseits beschäftigen sich meine eigenen Versuche mit dieser Frage — zunächst speciell mit dem Saponalbin —, so dass ich in dieser Beziehung von einem diesbezüglichen Referate über Kruskal's Arbeit absehe und auf das Folgende verweise.

Zum Schluss möchte ich aber noch nach **Kruskal** der Wirkung des Saponalbins auf Würmer Erwähnung thun. Nach **Kruskal** zeigte es sich, dass die durch keine Chitinhülle geschützten Tänien der Vergiftung durch Saponalbin schnell erliegen, während die Ascariden davon unbeeinflusst bleiben. Vermuthlich wird das Körperprotoplasma der Tänien von dem als Protoplasmagift wirkenden Saponalbin coagulirt oder sonstwie verändert. Bei Kaulquappen lässt sich leicht nachweisen, dass selbst sehr verdünnte Lösungen unseres Giftes die Haut maceriren.

Gehe ich nun nach diesem **Kruskal** entlehnten kurzen Referat über das Saponalbin zu meinen eigenen Versuchen über, die ich mit demselben anstellte, so möchte ich zunächst einige Worte darüber sagen, wie ich bei meinen Versuchen vorging.

Ich bediente mich bei meinen Versuchen des defibrinirten Blutes von 11 verschiedenen Thierarten und ausserdem auch noch des Menschenblutes. Und zwar stellte ich die Versuche in der Mehrzahl der Fälle jedesmal mit dem betreffenden Vollblut, d. h. Blutkörperchen + Serum, als auch mit den vom Serum befreiten blossen Körperchen an.

Ich brauche wohl nicht zu bemerken, dass ich jeden meiner Versuche hinsichtlich des Giftzusatzes aufs sorgfältigste durchführte und denselben Versuch eine Anzahl von Malen wiederholte, bis ich endlich ein übereinstimmendes Resultat erzielte.

Das jetzt Saponalbin genannte Sapotoxin der Saponaria alba wurde zum grössten Theil von der Firma E. Merck bezogen, frischgelöst in einer Concentration, bei der 1 ccm gleich 10 mg entsprach. Die Lösung der Substanz erfolgte in physiologischer Kochsalzlösung und konnte durch entsprechende Verdünnung auf jeden beliebigen Concentrationspunkt gebracht werden.

Was die verschiedennn Blutarten anbetrifft, so bediente ich mich durchweg bei meinen Versuchen des 2 proc. **Vollblutes**, d. h. einer Mischung von 98 ccm physiologischer Kochsalzlösung und 2 ccm des betreffenden defibrinirten Blutes resp. — wenn ich den Versuch mit nur **Blutkörperchen** anstellte — einer 1 proc. ebenfalls in physiologischer Kochsalzlösnng erfolgten Suspension der letzteren. Im letzteren Falle verfuhr ich so, dass ich das Blut centrifugirte und alsdann von den am Boden des Gläschens abgesetzten Blutkörperchen vorsichtig mit der Pipette 1 ccm aufnahm. **Vielfaches Waschen der Blutkörperchen habe ich grundsätzlich vermieden, da es die Vitalität der Blutkörperchen den Saponinen gegenüber schwächt.**

Die Versuche stellte ich nun so an, dass ich jedesmal eine Reihe von Reagensgläsern aufstellte, die vorher aufs peinlichste gereinigt wurden, damit bei den Versuchen keinerlei andere Factoren betreffs der Giftwirkung in Rede kommen konnten. Diese Reagensgläser nun wurden nacheinander mit der gleichen Menge, d. h. mit je 10 ccm des 2 proc. Vollblutes oder der 1 proc. Blutkörperchenlösung versetzt und in jedes Gläschen eine bestimmte Menge der gelösten Giftsubstanz in aufsteigender Dosis hinzugethan und nach Zusatz gut umgeschüttelt.

Die Zeit des Aufsetzens der Gläschen wurde jedesmal genau notirt. Die Ablesung der eingetretenen Wirkung erfolgte niemals später als nach



24 Stunden, was insofern von Wichtigkeit ist, als eine über den Rahmen der genannten Zeit erfolgte Ablesung nicht mehr mit Sicherheit hätte ergeben können, ob die eingetretene Wirkung der Giftsubstanz oder — zumal im Sommer — der Autolyse zuzuschreiben war.

Nach diesem Gesagten will ich einige Versuche als Beispiel für die übrigen, auf deren Resultate ich mich nur beschränken will, in toto anführen. Ich bemerke, dass ich von totaler Hämolyse rede, wenn das betreffende Gläschen einen völlig klar durchsichtigen rothen Inhalt hatte. Ich weiss sehr wohl, dass man durch geeignete Massnahmen in dieser Flüssigkeit noch Stromata nachweisen kann. Ich müsste also eigentlich statt totaler Hämolyse totale Auslaugung des Hämoglobins aus den Körperchen sagen.

Versuch I.

a) Ich benutzte eine 1 proc. in physiologischer Kochsalzlösung erfolgte Suspension von Katzenblutkörperchen (also ohne Serum).

b) Die Giftsubstanz war das jetzt mit Saponalbin benannte, von der Firma E. Merck-Darmstadt bezogene Sapotoxin der Saponaria alba, in physiologischer Kochsalzlösung frisch gelöst, so dass 1 ccm der Lösung gleich 10 mg der Substanz entsprach. Durch entsprechende Verdünnung wurden auch Lösungen hergestellt, von denen 1 ccm nur 1 mg und auch nur 0,1 mg der Substanz entsprach.

Gläschen	I	= 10	ccm	1	proc.	Blutkörperchen	ohne Giftzusatz dient als Controlle.				
„	II	= 10	„	1	„	„	+ 1	ccm	= 0,1	mg	Saponalbin
„	III	= 10	„	1	„	„	+ 2	„	= 0,2	„	„
„	IV	= 10	„	1	„	„	+ 3	„	= 0,3	„	„
„	V	= 10	„	1	„	„	+ 4	„	= 0,4	„	„
„	VI	= 10	„	1	„	„	+ 5	„	= 0,5	„	„
„	VII	= 10	„	1	„	„	+ 6	„	= 0,6	„	„
„	VIII	= 10	„	1	„	„	+ 7	„	= 0,7	„	„
„	IX	= 10	„	1	„	„	+ 8	„	= 0,8	„	„
„	X	= 10	„	1	„	„	+ 9	„	= 0,9	„	„
„	XI	= 10	„	1	„	„	+10	„	= 1,0	„	„

Zeit der Aufsetzung: 4 Uhr nachmittags des 13. Mai 1909.

Die Zeit der Ablesung erfolgte nach 24 Stunden, also um 4 Uhr nachmittags des 14. Mai 1909. Dabei zeigte sich, dass das als Controlle dienende Gläschen I vollkommen unverändert war. Gläschen II und III ebenfalls unverändert. Gläschen IV: Das Blut zeigt die typische lackfarbene Beschaffenheit. Bodensatz nicht vorhanden. Es war hier totale Hämolyse eingetreten. Gläschen V—IX zeigten dementsprechend ebenfalls totale Hämolyse.

Ergebniss: Es erfolgte noch totale Hämolyse der Katzenblutkörperchen bei einer Verdünnung des Saponalbins von 1:43333 (0,3 mg : 13 ccm = 3:130000 = 1:43333).

Der Versuch wird des Oefteren wiederholt und zeigt dasselbe Resultat.

Wie bereits erwähnt wurde, übt das Serum im Blut eine schützende Kraft auf die Körperchen aus, indem es die hämolytische Wirkung der Saponine bis zu einer gewissen Grenze hindert. Diese Grenze nun festzustellen, machte ich im Anschluss an den obigen Versuch folgenden, der auch zugleich als ein weiteres Muster-Beispiel für alle übrigen von mir unternommenen Versuche gelten mag:



Versuch 2.

a) Ich benutze eine 2proc. physiologische Kochsalz-Vollblutmischung von einer Katze.

b) Die Lösung des Saponalbins ist dieselbe wie bei Versuch 1.

Gläschen I	= 10	ccm	2proc.	Blutes ohne Giftzusatz dient wieder als Controlle.			
„ II	= 10	„	2 „	„	+ 1 ccm	= 0,1 mg	Saponalbin
„ III	= 10	„	2 „	„	+ 2 „	= 0,2 „	„
„ IV	= 10	„	2 „	„	+ 3 „	= 0,3 „	„
„ V	= 10	„	2 „	„	+ 4 „	= 0,4 „	„
„ VI	= 10	„	2 „	„	+ 5 „	= 0,5 „	„
„ VII	= 10	„	2 „	„	+ 6 „	= 0,6 „	„
„ VIII	= 10	„	2 „	„	+ 7 „	= 0,7 „	„
„ IX	= 10	„	2 „	„	+ 8 „	= 0,8 „	„
„ X	= 10	„	2 „	„	+ 9 „	= 0,9 „	„
„ XI	= 10	„	2 „	„	+ 10 „	= 1,0 „	„

Zeit der Zusetzung: 5 Uhr nachmittags des 13. Mai 1909. Es wird nach 24 Stunden abgelesen. Dabei zeigt sich Gläschen I als Controlle völlig unverändert, Gläschen II—X zeigen ebenfalls keine Veränderungen. Gläschen XI dagegen zeigt wieder die typische lackfarbene Beschaffenheit des Blutes. Kein Bodensatz! Vielmehr totale Hämolyse!

Ergebniss: Es erfolgte totale Hämolyse des Katzenvollblutes nur noch bei einer Verdünnung von 1:11000 (1,0 mg : 11 ccm = 1:11000).

Auch dieser Versuch wurde mehrere Male wiederholt und ergab das gleiche Resultat.

Diese beiden Versuche zeigen, was längst bekannt ist, dass das Saponalbin auf serumfreie Blutkörperchen viermal so stark wirkt als auf Vollblut. Das Serum wirkt eben durch seinen Cholesteringehalt schützend.

Im Anschluss an diese beiden Versuche unternahm ich weitere Versuche mit dem Blute von Kaninchen, Meerschweinchen, Kalb, Schwein, Rind, Hammel, Igel, Hund, Taube, Pferd, Huhn, Aal und vom Menschen, bei welch letzterem ich sowohl das Blut von Leichen als auch das Blut Lebender auf sein Verhalten dem Saponalbin gegenüber untersuchte.

All die Versuche nach Muster I und II aufzuführen, würde zu weit führen, weshalb ich mich auf die Aufstellung einer auf Grund der gesammelten Resultate aufgebauten Tabelle beschränke, in der die verschiedenen Blutarten nach der Intensität der Saponalbinwirkung auf dieselben geordnet sind.

Blutarten	Substanz: Sapotoxin Sap. albae = Saponalbin.		
a) nur Blutkörperchen	Wann erfolgte noch die Hämolyse?		
1. Rinderblutkörperchen	Es erfolgt totale Hämolyse noch bei einer Verdünnung	von	1 : 16 000
2. Hühnerblutkörperchen . . .	do.	do.	1 : 22 500
3. Pferdeblutkörperchen	do.	do.	1 : 30 000
4. Hammelblutkörperchen . . .	do.	do.	1 : 30 000
5. Katzenblutkörperchen . . .	do.	do.	1 : 43 333
6. Kaninchenblutkörperchen . .	do.	do.	1 : 60 000
7. Menschenblutkörperchen . . .	do.	do.	1 : 60 000

Blutarten	Substanz: Sapotoxin Sap. albae = Saponalbin.		
b) Blutkörperchen + Serum	Wann erfolgte noch die Hämolyse?		
1. Rinderblut	Es erfolgt totale Hämolyse noch bei einer Verdünnung von		1 : 6 000
2. Katzenblut	do.	do.	1 : 11 000
3. Hundeblut	do.	do.	1 : 11 000
4. Taubenblut	do.	go.	1 : 11 000
5. Hammelblut	do.	do.	1 : 17 500
6. Aalblut	do.	do.	1 : 20 000
7a. Blut vom lebenden Menschen	do.	do.	1 : 26 666
7b. Leichenblut	do.	do.	1 : 26 666
8. Schweineblut	do.	do.	1 : 30 000
9. Kälberblut	do.	do.	1 : 30 000
10. Igelblut	do.	do.	1 : 30 000
11. Pferdeblut	do.	do.	1 : 30 000
12. Hühnerblut	do.	do.	1 : 30 000
13. Meerschweinchenblut	do.	do.	1 : 35 000
14. Kaninchenblut	do.	do.	1 : 43 333

Wie die Tabelle zeigt, verhalten sich zum grossen Theil die verschiedenen Blutarten auch verschieden dem Saponalbin gegenüber. Am meisten widersteht — falls wir nur das Vollblut in Anbetracht ziehen — das Blut des Rindes der giftigen Einwirkung des Saponalbins, am wenigsten das Blut vom Kaninchen. Dazwischen liegen aber andererseits auch wieder verschiedene Blutarten, die, obwohl verschiedenen Thieren angehörend, dennoch dasselbe Verhalten dem Saponalbin gegenüber zeigen; so z. B. zeigen ein gleiches Verhalten das Blut von Katze, Hund und Taube einerseits, von Schwein, Kalb, Igel, Pferd und Huhn andererseits.

Ferner ist ganz interessant, dass das Blut des ausgewachsenen Rindes bei Weitem grösseren Widerstand dem Saponalbin gegenüber an den Tag legt als das Blut des Kalbes.

Endlich zeigen das Blut des lebenden Menschen und dasjenige von Leichen mit möglichst normalem Blut hinsichtlich ihres Verhaltens dem Saponalbin gegenüber die gleiche Beschaffenheit.

II. Versuche mit selbstdargestelltem Anfangssapogenin aus Saponalbin.

Wenn ich — wie aus Vorstehendem ersichtlich — mit dem als Saponalbin bekannten Sapotoxin der Saponaria alba eingehendere Versuche anstellte, obwohl ja meine Aufgabe die war, u. A. die Spaltungsproducte dieser Substanz auf ihre Einwirkung auf das Blut hin zu untersuchen, so geschah es aus dem Grunde, die giftigen Wirkungen der Grundsubstanz — d. h. des Saponalbins — und ihrer Spaltungsproducte, des Anfangs- und Endsapogenins, miteinander zu vergleichen und dahin zu prüfen, ob

1. die Spaltungsproducte dieselbe starke giftige Eigenschaft, wie die Grundsubstanz sie hat, besitzen, und
2. ob den Spaltungsproducten ausser der hämolytischen Kraft noch eine andere nennenswerthe Eigenschaft dem Blut gegenüber zukäme.



Wie bereits gesagt, handelt es sich bei den Spaltungsproducten des Saponalbins um das Anfangssapogenin und das Endsapogenin.

Ich beginne natürlich mit dem Anfangssapogenin, und zwar mit einem, das ohne scharfes Trocknen gewonnen wurde. Dasselbe wurde von uns selbst dargestellt. 1,185 g Sapotoxin der Saponaria alba wurden in der 100fachen Menge 2proc. Salzsäure gelöst und 3 Stunden offen im Wasserbad erhitzt und alsdann abgekühlt. Der dabei entstandene reichliche schneeweisse Niederschlag wurde auf dem Filter gesammelt, mit kaltem Wasser gewaschen, bis alle Säure entfernt war, und dann durch Digeriren mit physiologischer Kochsalzlösung, der eine Spur Natronlauge zugesetzt worden war, wieder in eine 118 ccm betragende Lösung umgewandelt. 1 ccm dieser Lösung entsprach also dem Anfangssapogenin von 10 mg Saponalbin. Die Lösung erfolgte fast unmittelbar. Das Gemisch reagirte nur spurweise alkalisch. Von unzerkochtem Saponin war auch nicht die geringste Spur im Sapogenin vorhanden.

Es ist wohl selbstverständlich, dass ich mich bei meinen Versuchen mit den Spaltungsproducten des Saponalbins derselben verschiedenen Blutarten bediente, wie ich es bei der Grundsubstanz that.

Ich ging nun bei meinen Versuchen mit dem Anfangssapogenin eben genau so vor, wie ich es bei den Experimenten mit dem Saponalbin beschrieben habe. Auch hier benutzte ich wieder 2proc. Vollblut — d. h. ein Gemisch von 98 Theilen physiologischer Kochsalzlösung + 2 Theilen defibrinirten Blutes — und in manchen Fällen daneben auch noch eine 1proc. Suspension von nur Blutkörperchen in physiologischer Kochsalzlösung.

Ich füllte wieder eine Anzahl gut gereinigter Reagensgläser mit je 10 ccm der Blutmischung, fügte die Lösung des Anfangssapogenins in aufsteigender Menge den einzelnen Gläsern zu. Die Zeit der Aufsetzung wurde jedesmal notirt und das Resultat nach nicht mehr als 24 Stunden aus dem bereits angeführten Grunde abgelesen.

1. Versuch.

Es wird 2proc. Kaninchenblut nach obig geschilderter Weise mit einer Lösung des Anfangssapogenins behandelt, bei welch letzterer 1 ccm aus 1 mg Sapotoxin der Saponaria alba = Saponalbin hergestellt ist.

Gläschen	I	enthält 10 ccm des 2proc. Kaninchenblutes und dient als Controlle,							
„	II	10 ccm	2proc.	Kaninchenbl.	+ 1 ccm	Anf.-Sapog.	aus	1 mg	Saponalbin
„	III	10 ccm	„	„	+ 2 ccm	„	„	2 mg	„
„	IV	10 ccm	„	„	+ 3 ccm	„	„	3 mg	„
„	V	10 ccm	„	„	+ 4 ccm	„	„	4 mg	„
„	VI	10 ccm	„	„	+ 5 ccm	„	„	5 mg	„
„	VII	10 ccm	„	„	+ 6 ccm	„	„	6 mg	„

Zeit der Zusetzung 29. November 1909, 5 Uhr 15 Min.

Es wird nach 24 Stunden abgelesen; dabei zeigt sich folgendes

Ergebniss: Gläschen I zeigt keinerlei Veränderung; Gläschen II zeigt partielle Hämolyse; Gläschen III—VII zeigen totale Hämolyse. Es ist kein Bodensatz vorhanden. Das Blut zeigt vielmehr die typische lackfarbige Beschaffenheit.

Mithin ergiebt sich als unterste Grenze, bei der für Kaninchenblut durch Anfangssapogenin noch totale Hämolyse erfolgt, 1 : 6000 (2 mg : 12 ccm = 1 : 6000) auf Saponalbin bezogen.

Da nun das Sapotoxin der Saponaria alba etwa 35 pCt. Anfangssapogenin enthält, so lautet das Endergebniss:

Grenze der totalen Auflösung bei 0,7 : 1200 = 1 : 17 143, berechnet auf das Anfangssapogenin selbst.

Der Versuch wird mehrmals wiederholt, ergiebt aber das gleiche Resultat.

2. Versuch.

2 proc. Hühnerblut wird mit Anfangssapogenin behandelt.

Obwohl der 1. Versuch berechtigten Anlass zu der Vermuthung gab, dass das Anfangssapogenin nur in grösseren Dosen — zum mindesten nicht unter 1 mg — wirkt, stellte ich diesen folgenden Versuch dennoch mit kleineren Dosen als 1 an, indem ich die gelöste Giftsubstanz von 1 ccm aus 0,1 mg Saponalbin aufsteigend bis zu 4 ccm Anfangssapogenin aus 4,0 mg Saponalbin den einzelnen Gläschen zusetzte.

Gläschen I enthält wieder 10 ccm 2 proc. Hühnerblutes und dient als Controlle,

„	II	10 ccm	2 proc. Hühnerbl.	+ 2 ccm	Anf.-Sapog.	aus	0,1 mg	Saponalbin
„	III	10 ccm	„ „	+ 2 ccm	„	„	0,2 mg	„
				u. s. w.				
„	X	10 ccm	„ „	+ 9 ccm	„	„	0,9 mg	„
„	XI	10 ccm	„ „	+ 1 ccm	„	„	1,0 mg	„
„	XII	10 ccm	„ „	+ 2 ccm	„	„	2,0 mg	„
„	XIII	10 ccm	„ „	+ 3 ccm	„	„	3,0 mg	„
„	XIV	10 ccm	„ „	+ 4 ccm	„	„	4,0 mg	„

Zeit der Zusetzung: 4 Uhr.

Es wird nach 24 Stunden abgelesen; dabei zeigt sich folgendes

Ergebniss: Gläschen I völlig unverändert; Gläschen II—X keine Wirkung; Gläschen XI nur partielle Hämolyse; Gläschen XII—XIV totale Hämolyse. Kein Bodensatz! Lackfarbige Beschaffenheit des Blutes!

Es besteht mithin als unterste Grenze der totalen Hämolyse für Hühnerblut durch Anfangssapogenin 2 mg : 12 ccm = 2 : 12 000 = 1 : 6000, auf Saponalbin bezogen, und 1 : 17 143 auf das Sapogenin selbst bezogen.

Die Wiederholungen des Versuches bestätigen die Richtigkeit des Ergebnisses.

3. Versuch.

2 proc. Blut vom Meerschweinchen wird mit der Lösung von Anfangssapogenin behandelt.

Gläschen I enthält 10 ccm 2 proc. Meerschweinchenblutes und dient als Controle. Zu Gläschen II—IX werden in aufsteigender Menge 1—8 ccm der Anfangssapogeninlösung hinzugesetzt, die 1—8 mg Saponalbin entsprechen.

Ergebniss: Nach 24 Stunden zeigt Gläschen I keine Veränderung. Bei Gläschen II und III zeigt sich keine Wirkung. Bei Gläschen IV—IX dagegen totale Hämolyse.

Für Meerschweinchenblut liegt die unterste Grenze der totalen Hämolyse durch das Anfangssapogenin bei einer Menge, die 3 mg Saponalbin entspricht, also 3 : 13 000 = 1 : 4333.



4. Versuch.

2proc. Blut vom Hunde wird mit Anfangssapogenin behandelt.

Gläschen I = 10 ccm 2proc. Hundeblutes, dient als Controle. Zu Gläschen II bis IX kommen ausser den 10 ccm Blut 1—8 ccm Anfangssapogenin hinzu, die 1 bis 8 mg Saponalbin entsprechen. Gläschen X enthält wie I 10 ccm nicht vergifteten 2proc. Blutes, dient als 2. Controle.

Ergebniss: Nach 24 Stunden Gläschen I und X unverändert. Bei Gläschen II keine Wirkung. Gläschen III—IX dagegen totale Hämolyse!

Mithin unterste Grenze der totalen Hämolyse für 2 proc. Hundeblut durch Anfangssapogenin bei 2 : 12 ccm = 2 : 12 000 = 1 : 6000.

5. Versuch.

Es wird 2proc. Blut vom Menschen mit Anfangssapogenin behandelt.

Gläschen I 10 ccm 2proc. Menschenblutes, dient als Controle. Gläschen II—IX enthalten je 10 ccm 2proc. Menschenblutes + 1 bis 8 ccm Anfangssapogenin, die 1 bis 8 mg Saponalbin entsprechen. Gläschen X 10 ccm 2proc. unvergifteten Blutes, dient als 2. Controle.

Ergebniss: Nach 24 Stunden zeigen die Controlengläschen I und X sich unverändert. Gläschen II—V zeigen keine Wirkung oder nur eine verschwindend geringe. Gläschen VI—IX dagegen weisen totale Hämolyse auf.

Es liegt also die unterste Grenze der totalen Hämolyse für 2 proc. Menschenblut durch Anfangssapogenin bei 5 mg : 15 ccm = 5 : 15 000 = 1 : 3000 auf Saponalbin berechnet.

6. Versuch.

2proc. Blut vom Pferde wird mit Anfangssapogenin behandelt.

Gläschen I 10 ccm 2proc. Pferdeblutes, Controle. Gläschen II—VII enthalten 10 ccm 2proc. Pferdeblutes + 1 bis 6 ccm Anfangssapogenin aus 1 bis 6 mg Saponalbin.

Ergebniss: Nach 24 Stunden Gläschen I (Controle) unverändert. Gläschen II bis VII totale Hämolyse!

Mithin liegt die unterste Grenze der totalen Hämolyse für 2 proc. Pferdeblut durch Anfangssapogenin bei 1 mg : 11 ccm = 1 : 11 000 auf Saponalbin berechnet oder noch darunter.

7. Versuch.

2proc. Blut vom Rinde wird mit Anfangssapogenin behandelt.

Gläschen I enthält 10 ccm 2proc. Rinderblutes, Controle. Gläschen II—VII enthalten je 10 ccm 2 proc. Rinderblutes + 1 bis 6 ccm Anfangssapogenin aus 1 bis 6 mg Saponalbin.

Ergebniss: Nach 24 Stunden zeigt Gläschen I keine Veränderung. Gläschen II und III keine Wirkung. Gläschen IV—VI partielle Hämolyse. Gläschen VII dagegen totale Hämolyse.

Mithin ist die unterste Grenze der totalen Hämolyse für 2 proc. Rinderblut durch Anfangssapogenin bei 6 mg : 16 ccm = 6 : 16 000 = 1 : 2666 auf Saponalbin berechnet.

8. Versuch.

2proc. Blut vom Schwein wird mit Anfangssapogenin behandelt.

Gläschen I 10 ccm 2proc. Schweineblutes, Controle. Gläschen II—XI enthalten je 10 ccm der Blutmischung + 1 bis 10 ccm Anfangssapogenin aus 0,1 bis 1,0 mg Saponalbin. Gläschen XII—XIV enthalten 10 ccm der Blutmischung + 2 bis 4 ccm Anfangssapogenin aus 2 bis 4 mg Saponalbin.



Ergebniss: Nach 24 Stunden zeigt Gläschen I keinerlei Veränderung. Gläschen II—XI keine Wirkung. Gläschen XII partielle Hämolyse. Gläschen XIII und XIV totale Hämolyse.

Mithin liegt die unterste Grenze der totalen Hämolyse für 2 proc. Schweineblut durch Anfangssapogenin bei 3 : 13 ccm = 3 : 13000 = 1 : 4333 auf Saponalbin berechnet.

9. Versuch.

2proc. Blut vom Igel wird mit Anfangssapogenin behandelt.

Gläschen I enthält 10 ccm 2proc. Igelblutes, Controle. Gläschen II—IX enthalten 10 ccm derBlutmischung + 3 bis 10 ccm Anfangssapogenin aus 0,3 bis 1,0 mg Saponalbin. Gläschen X—XIV je 10 ccm der Blutmischung + 2 bis 6 ccm Anfangssapogenin aus 2 bis 6 mg Saponalbin.

Ergebniss: Nach 24 Stunden zeigt Gläschen I keine Veränderung. Gläschen II bis VIII keine Wirkung. Gläschen IX nur partielle Hämolyse. Gläschen X—XIV totale Hämolyse.

Mithin liegt die unterste Grenze der totalen Hämolyse für 2 proc. Igelblut durch Anfangssapogenin bei 2 mg : 12 ccm = 1 : 6000 auf Saponalbin berechnet.

10. Versuch.

Eine 1proc. Suspension der Blutkörperchen vom Hunde in physiologischer Kochsalzlösung wird mit Anfangssapogenin behandelt.

Gläschen I enthält 10 ccm der 1proc. Suspension von Hundeblutkörperchen, Controle. Gläschen II—VII enthalten je 10 ccm dieser Suspension + 1 bis 6 ccm Anfangssapogenin aus 1 bis 6 mg Saponalbin.

Ergebniss: Nach 24 Stunden zeigt Gläschen I keine Veränderung. Gläschen II keine Wirkung. Gläschen III partielle Hämolyse. Gläschen IV—VII totale Hämolyse.

Mithin ist die unterste Grenze der totalen Hämolyse für 1 proc. Hundeblutkörperchen durch Anfangssapogenin 3 : 13 ccm = 3 : 13000 = 1 : 4333 auf Saponalbin berechnet.

11. Versuch.

Eine 1proc. Suspension der Blutkörperchen vom Menschen mit Anfangssapogenin behandelt.

Gläschen I 10 ccm der 1proc. Suspension, Controle. Gläschen II—X 10 ccm der Suspension + 1 bis 9 ccm Anfangssapogenin aus 0,1 bis 0,9 mg Saponalbin. Gläschen XI—XIII 10 ccm der Suspension + 1 bis 3 ccm Anfangssapogenin aus 1,0 bis 3,0 mg Saponalbin.

Ergebniss: Nach 24 Stunden zeigt Gläschen I keinerlei Veränderung. Gläschen II—VI keine Wirkung. Gläschen VII—X partielle Hämolyse. Gläschen XI—XII beinahe totale Hämolyse. Gläschen XIII totale Hämolyse.

Mithin liegt für Menschenblutkörperchen die unterste Grenze der totalen Hämolyse durch Anfangssapogenin bei 3 mg : 13 ccm = 3 : 13000 = 1 : 4333 auf Saponalbin berechnet.

12. Versuch.

Eine 1proc. Suspension der Blutkörperchen vom Huhn wird mit Anfangssapogenin behandelt.

Gläschen I 10 ccm der 1proc. Suspension, Controle. Gläschen II—XI enthalten je 10 ccm dieser Suspension + 1 bis 10 ccm Anfangssapogenin aus 1 bis 10 mg Saponalbin.



Ergebniss: Nach 24 Stunden zeigt Gläschen I keine Veränderung. Gläschen II bis IV keine Wirkung. Gläschen V—VII partielle Hämolyse. Gläschen VIII—XI totale Hämolyse.

Mithin ist die unterste Grenze der totalen Hämolyse für Hühnerblutkörperchen durch Anfangssapogenin 7 mg:17 ccm = 7:17000 = 1:2428 auf Saponalbin berechnet.

13. Versuch.

Eine 1proc. Suspension der Blutkörperchen vom Pferde wird mit Anfangssapogenin behandelt.

Gläschen I enthält 10 ccm der Suspension, Controle. Gläschen II—IV enthalten je 10 ccm der Suspension + 7 bis 9 ccm Anfangssapogenin aus 0,7 bis 0,9 mg Saponalbin. Gläschen V—IX je 10 ccm der Suspension + 1 bis 5 ccm Anfangssapogenin aus 1 bis 5 mg Saponalbin.

Ergebniss: Nach 24 Stunden zeigt Gläschen I keine Veränderung. Gläschen II bis IV keine Wirkung. Gläschen V—IX totale Hämolyse.

Mithin ist für Pferdeblutkörperchen die unterste Grenze der totalen Hämolyse durch Anfangssapogenin 1 mg : 11 ccm = 1 : 11000.

Was zeigen uns nun die Versuche in ihrer Gesammtheit?

Sie zeigen, dass das Spaltungsproduct des Saponalbins, das Anfangssapogenin, qualitativ dieselbe Eigenschaft besitzt wie die Grundsubstanz, nämlich auf Blut hämolysirend zu wirken.

Gleichzeitig aber zeigen die Versuche — und das ist von grosser Wichtigkeit — dass, wenn auch das Anfangssapogenin hämolytische Wirkung auf das Blut ausübt, es diese Eigenschaft aber lange nicht in dem hervorragenden Maassstabe besitzt wie die Grundsubstanz, d. h. wie das Saponalbin. Wenn unser Sapogenin die wirksame Componente im Saponinmolekül wäre, müsste es natürlich stärker als das Saponin wirken, da dieses ja eine Verbindung mit nicht hämolytisch wirkenden Zuckerarten ist.

Um den grossen Unterschied in der Intensität ihrer hämolysirenden Wirkung klar vor Augen zu führen, lasse ich eine Tabelle folgen, in der die Grundsubstanz — das Saponalbin der Saponaria alba — und sein Spaltungsproduct — das Anfangssapogenin — nebeneinander aufgeführt werden.

Blutarten	Unterste Grenze der Hämolyse bei Einwirkung des Saponalbins	Unterste Grenze der Hämolyse bei Einwirkung des Anfangssapogenins (auf Saponalbin berechnet)
2 proc. Kaninchenblut	1 : 43 333	1 : 6 000
2 „ Hühnerblut	1 : 30 000	1 : 6 000
2 „ Meerschweinchenblut	1 : 35 000	1 : 4 333
2 „ Hundeblut	1 : 11 000	1 : 6 000
2 „ Menschenblut	1 : 26 666	1 : 3 000
2 „ Pferdeblut	1 : 30 000	1 : 11 000
2 „ Rinderblut	1 : 6 000	1 : 2 666
2 „ Schweineblut	1 : 30 000	1 : 4 333
2 „ Igelblut	1 : 30 000	1 : 6 000
1 „ Hundeblutkörperchen	1 : 6 000	1 : 4 333
1 „ Menschenblutkörperchen	1 : 60 000	1 : 4 333
1 „ Hühnerblutkörperchen	1 : 22 500	1 : 2 428
1 „ Pferdeblutkörperchen	1 : 30 000	1 : 11 000



Wie die Versuche ferner zeigen, kommt dem Anfangssapogenin ausser der hämolytischen Wirkung keine andere Eigenschaft zu. Resümiren wir kurz das bisher Gesagte, so lautet das Endergebniss: Sowohl das Saponalbin wie sein Spaltungsproduct, das Anfangssapogenin, lösen die rothen Blutkörperchen auf; das Anfangssapogenin aber wirkt bedeutend schwächer als die Menge Saponalbin, der sie entspricht. Eine andere Eigenschaft als die der hämolysirenden kommt dem Anfangssapogenin nicht zu.

III. Versuche mit käuflichem Endsapogenin aus Saponalbin.

Nachdem ich meine Versuche über das 1. Spaltungsproduct des Saponalbins — das Anfangssapogenin — abgeschlossen hatte, wandte ich mich dem 2. Spaltungsproduct der Grundsubstanz — dem Endsapogenin — zu. Ich bemerke, dass wir das letztere nicht selbst hergestellt, sondern theils von der Firma E. Merck-Darmstadt bezogen hatten, theils von Prof. Rosenthaler in Strassburg bekamen. Ich rede hier zunächst über ersteres.

Ich benutzte bei dem Endsapogenin nun nicht wie bei meinen Versuchen mit dem Saponalbin und dem Anfangssapogenin nur ein Lösungsmittel — nämlich die physiologische Kochsalzlösung, vielmehr stellte ich eine Reihe von Lösungsversuchen dar und erkannte dabei, dass das Endsapogenin in den verschiedenen Lösungsmitteln hinsichtlich seines Verhaltens dem Blute oben verwendeter Thiere gegenüber auch eine ganz verschiedene Wirkung besass. Das einmal zur Trockne gebrachte Endsapogenin ist nämlich sehr schwer wieder in Lösung zu bringen. Ich habe es nun theils fein suspendirt, theils in verschiedenen Lösungsmitteln verwendet. Da alle Sapogenine Säurecharakter haben, ist ohne basischen Zusatz nicht auszukommen.

Inwiefern die Verschiedenheit der Lösungsmittel bei der Wirkung zu Tage trat, sollen die folgenden Versuche zeigen.

Zuvor muss ich natürlich die verschiedenen Flüssigkeiten erwähnen, deren ich mich bei meinen Versuchen mit dem Endsapogenin bediente.

Die 1. Lösung bestand in einer feinen Suspension des trockenen Endsapogeninnatriums in reiner physiologischer Kochsalzlösung. Es war also keine völlige wirkliche Lösung. Das nicht neutralisirte Sapogenin wurde ferner mit verdünntem Alkohol versetzt und mit Soda neutralisirt und so eine zweite Lösung geschaffen, die weit vollkommener war als die vorige.

Eine 3. Lösung bestand aus mit Natronlauge neutralisirtem Endsapogenin, das erst im Moment des Gebrauches mit physiologischer Kochsalzlösung versetzt wurde.

Eine 4. Lösung setzte sich zusammen aus dem Endsapogenin in physiologischer Kochsalzlösung, der 25 proc. Alkohol zugesetzt worden war.

Bei einer 5. Lösung wurde das in physiologischer Kochsalzlösung suspendirte Endsapogenin mit Soda neutralisirt.

Eine 6. Lösung bestand in der Auflösung des Endsapogenins in reiner Natronlauge.

Die 7. Lösung endlich wurde hergestellt aus dem Endsapogenin in einer 7,5 proc. Zuckerlösung.



Der Grund, weshalb ich z. Th. mit so vielen Lösungen operirte, lag darin, dass das Endsapogenin sehr schwer löslich ist und sich daher nicht jedes Mittel eignete, das trockene Endsapogenin in eine für meine Versuche denkbar beste Lösung überzuführen, zumal es mir ja darauf ankam — wie ich auch bereits erwähnt hatte — die beiden Spaltungsproducte in der Intensität ihrer Wirkung auf das Blut mit der Grundsubstanz, dem Saponalbin, zu vergleichen. So musste es für mich von ungeheurem Werthe sein, die wirkende Kraft des Endsapogenins so viel wie möglich auszunützen, und das ist eben nur möglich, wenn das Lösungsmittel geeignet ist. Noch feuchtes, frisch dargestelltes Endsapogenin löste sich in schwachen Alkalien viel leichter. Ebenso war Sapogeninkalium, auch wenn es trocken aufgehoben war, relativ gut löslich. Dass ich niemals einen Ueberschuss von Alkali angewendet habe, versteht sich von selbst, denn dieser würde ja an sich hämolytisch gewirkt haben.

Wenn es mir nun nicht möglich war, alle die von mir untersuchten Blutarten mit sämmtlichen Lösungen des Endsapogenins zu behandeln, so lag es einmal daran, dass es nicht immer leicht war, das variante Material in so reichem Maasse zu beschaffen, wie es für die grosse Anzahl der Versuche nöthig gewesen wäre; andererseits aber musste ich leider in Anbetracht der nur kurzen mir zu Gebote stehenden Zeit darauf verzichten, meine Versuche in obigem Sinne auszudehnen.

Ich gehe nun zu meinen Versuchen über, die ich so anführe, dass die jedesmalig mit einem und demselben Blut vorgenommenen Untersuchungen mit dem Endsapogenin in den betreffenden verschiedenen Lösungen nebeneinander stehen.

1. Versuch.

a) 1 proc. Katzenblutkörperchen-Suspension in physiologischer Kochsalzlösung; Endsapogenin der Saponaria alba in physiologischer Kochsalzlösung.

Gläschen	ccm					Zusatz		mg Endsapogenin
Gläschen I	10 ccm	d. 1 proc.	Katzenblutkörp.-Suspension,			Controle		
„ II	10	„	„	„	„	+ 1 ccm	= 0,1 mg	Endsapogenin
„ III	10	„	„	„	„	+ 2 „	= 0,2 „	„
„ IV	10	„	„	„	„	+ 3 „	= 0,3 „	„
„ V	10	„	„	„	„	+ 4 „	= 0,4 „	„
„ VI	10	„	„	„	„	+ 5 „	= 0,5 „	„
„ VII	10	„	„	„	„	+ 6 „	= 0,6 „	„
„ VIII	10	„	„	„	„	+ 7 „	= 0,7 „	„
„ IX	10	„	„	„	„	+ 8 „	= 0,8 „	„
„ X	10	„	„	„	„	+ 9 „	= 0,9 „	„
„ XI	10	„	„	„	„	+ 10 „	= 1,0 „	„

Ergebniss: Nach 24 Stunden zeigt Gläschen I keine Veränderung. Bei Gläschen II—VII entsprechend der Menge des Endsapogenins steigende Hämolyse, aber keine totale. Gläschen VIII—XI dagegen totale Hämolyse.

Mithin liegt die Grenze der totalen Hämolyse für Endsapogenin in der Sap. alba und Katzenblutkörperchen bei 0,7 : 17000 = 7 : 170000 = 1 : 24285.



b) 1proc. Katzenblutkörperchensuspension (physiologische Kochsalzlösung); Endsapogenin in physiologischer Kochsalzlösung + 25proc. Alkohol.

Gläschen						
Gläschen I	10 ccm der Suspension, Controle					
„ II	10 „ „ „	+ 1 ccm	= 0,1 mg Endsapogenin			
„ III	10 „ „ „	+ 2 „	= 0,2 „ „			
„ IV	10 „ „ „	+ 3 „	= 0,3 „ „			
„ V	10 „ „ „	+ 4 „	= 0,4 „ „			
„ VI	10 „ „ „	+ 5 „	= 0,5 „ „	u. s. w.		
„ XI	10 „ „ „	+ 10 „	= 1,0 „ „			
„ XII	10 „ „ „	+ 2 „	= 2,0 „ „			
„ XIII	10 „ „ „	+ 3 „	= 3,0 „ „			
„ XIV	10 „ „ „	+ 1 „	= 5,0 „ „			
„ XV	10 „ „ „	+ 2 „	= 10,0 „ „			

Ergebniss: Nach 24 Stunden Gläschen I als Controle unverändert. Gläschen II und III keine Wirkung, Gläschen IV—XV totale Hämolyse.

Mithin löst das in physiologischer Kochsalzlösung + 25proc. Alkohol gelöste Endsapogenin Katzenblutkörperchen noch bei einer Verdünnung von 0,3 : 13000 = 1 : 43333 total auf. Der Alkohol wirkt eben mit.

c) 1proc. Suspension von Katzenblutkörperchen in physiologischer Kochsalzlösung; das Endsapogenin nur mit Natronlauge gelöst; Reaction genau neutral.

Gläschen			
Gläschen I	10 ccm der Suspension, Controle		
„ II	10 „ „ „	+ 1 ccm	= 10 mg Endsapogenin
„ III	10 „ „ „	+ 2 „	= 20 „ „
„ IV	10 „ „ „	+ 3 „	= 30 „ „
„ V	10 „ „ „	+ 4 „	= 40 „ „
„ VI	10 2 „ „	+ 10 „	= 100 „ „

Ergebniss: Nach 24 Stunden zeigt Gläschen I keine Veränderung. Bei Gläschen II neben geringer Hämolyse alle übrigen Blutkörperchen ausgeflockt. Gläschen III—VI zeigen totale Ausflockung. Keine Hämolyse. Das darüber stehende Fluidum ist ganz farblos. Gläschen III—VI werden sofort filtrirt; dabei ergiebt sich, dass die Ausflockung als solche auf dem Filter verbleibt, während die durchfliessende Flüssigkeit farblos ist.

Es ist also hier bei weit grösseren Dosen als vorher keine Hämolyse, sondern eine Agglutination in Form lockerer Flocken aufgetreten, die ihre unterste Grenze bei 20 : 12000 = 1 : 600 hat. Ich werde diese Erscheinung immer als Ausflockung bezeichnen.

Diese zum 1. Mal bei meinen Versuchen mit dem Endsapogenin aufgetretene Erscheinung der augenscheinlich agglutinirenden Wirkung dieser Substanz hatte mich veranlasst, bei all meinen späteren Versuchen mein Augenmerk darauf zu richten, ob beim Endsapogenin diese seine beiden Wirkungen — nämlich der Hämolyse und der Agglutination — an bestimmte Dosen oder nur an gewisse Lösungsmittel geknüpft sind, d. h. ob beide Erscheinungen bei einer und derselben Lösung der Substanz auch auftreten können. In diesem Falle müsste es alsdann meine Aufgabe sein, die Stärke der Dosis zu erkunden, bei der die eine oder andere Wirkungserscheinung zu Tage zu treten pflegt.

Schon der folgende Theil des Versuchs sollte mir in dieser Hinsicht ein eindeutiges Ergebniss bringen.



d) 1proc. Suspension von Katzenblutkörperchen in physiologischer Kochsalzlösung und Endsapogenin in 7,5proc. Zuckerlösung.

Gläschen I 10 ccm der Suspension, Controle
„ II 10 „ „ „ + 1 ccm = 1 mg Endsapogenin
„ III 10 „ „ „ + 2 „ = 2 „ „
„ IV 10 „ „ „ + 3 „ = 3 „ „
„ V 10 „ „ „ + 4 „ = 4 „ „
„ VI 10 „ „ „ + 1 „ = 5 „ „
„ VII 10 „ „ „ + 1 „ = 10 „ „
„ VIII 10 „ „ „ + 2 „ = 20 „ „
„ IX 10 „ „ „ + 3 „ = 30 „ „
„ X 10 „ „ „ + 4 „ = 40 „ „
„ XI 10 „ „ „ + 5 „ = 50 „ „

Ergebniss: Nach 24 Stunden zeigt Gläschen I keine Veränderung. Gläschen II keine Wirkung. Gläschen III—VI totale Hämolyse. Bei Gläschen VII starke Hämolyse; der Rest der Blutkörperchen ist ausgeflockt. Bei Gläschen VIII sehr geringe Hämolyse; dafür sehr starke Ausflockung. Gläschen IX—XI gar keine Hämolyse; dafür totale Ausflockung.

Es reagiren also die Katzenblutkörperchen auf kleine Dosen des Endsapogenins mit totaler Hämolyse (2 : 12000 = 1 : 6000), auf etwas grössere Dosen mit partieller Hämolyse und partieller Ausflockung und auf ganz grosse Dosen mit totaler Ausflockung (30 : 13000 = 1 : 433).

Die Verschiedenartigkeit sowohl in der Intensität der hämolytischen Wirkung als auch in der Wirkung des Endsapogenins bei einem und demselben Untersuchungsmaterial überhaupt wird wohl am besten klar, wenn ich im Anschluss an die angeführten Versuche und an andere eine Tabelle folgen lasse. Gleichzeitig führe ich aber auch zum Vergleich das Saponalbin als die Grundsubstanz des Endsapogenins in der Tabelle auf.

Tabelle I.

Blutart	Substanzen, welche zugesetzt werden				
	Saponalbin in phys. Kochsalzlösung	Endsapogenin, gelöst in			
		phys. Kochsalzlösung	phys. Kochsalzlösung + 25 pCt. Alkoh.	nur in Natronlauge	in 7,5 proc. Zuckerlösung
Katzenblutkörperchen, 1 proc.	Hämolyse 1 : 43 333	Hämolyse 1 : 24 285	Hämolyse 1 : 43 333	Hämolyse 1 : 6000 Ausflockung 1 : 600	Hämolyse 1 : 6000 Ausflockung 1 : 433

Aus obiger Tabelle ist erstens ersichtlich, dass das Endsapogenin des Saponalbins stets schwächer wirkt als das Saponalbin. Zweitens zeigt die Tabelle, dass das in sehr verdünnter Natronlauge gelöste und das mit Zuckerlösung verdünnte Endsapogenin in grösserer Dose nicht nur nicht hämolytisch, sondern agglutinirend oder genauer ausgedrückt ausflockend wirkt.

Wie die Versuche c) und d) gezeigt hatten, handelte es sich um eine in Form lockerer Flocken auftretende Agglutination von serumfreien Blutkörperchen. Die Frage lag daher sehr nahe, wie sich

wohl serumhaltiges Blut dem Endsapogenin gegenüber verhalten würde, d. h. ob es auch unter gewissen Bedingungen eine Ausflockung zeigen würde, oder ob etwa das Serum das Eintreten dieses Phänomens hindern würde.

Zur Feststellung dieser Frage unternahm ich meinen 2. Versuch mit dem defibrinirten 2proc. Vollblut von einer Katze, d. h. also mit Blutkörperchen + Serum.

2. Versuch.

a) 2proc. Blut von einer Katze und Endsapogenin in physiologischer Kochsalzlösung.

Gläschen	I	10 ccm	2proc.	Katzenblutes,	Controle			
„	II	10 „	„	„	+ 1 ccm	= 1 mg	Endsapogenin	
„	III	10 „	„	„	+ 2 „	= 2 „	„	
„	IV	10 „	„	„	+ 3 „	= 3 „	„	
„	V	10 „	„	„	+ 4 „	= 4 „	„	
„	VI	10 „	„	„	+ 1 „	= 5 „	„	
„	VII	10 „	„	„	+ 2 „	=10 „	„	

Ergebniss: Nach 24 Stunden Gläschen I keine Veränderung. Gläschen II keine Wirkung. Gläschen III—V totale Hämolyse. Gläschen VI partielle Hämolyse und partielle Agglutination. Gläschen VII totale Agglutination.

Der Bodensatz von Gläschen VII wird wie bei den Versuchen 1c) und d) näher untersucht.

Dieser Versuch zeigt, dass Vollblut der Katze dieselbe Eigenschaft besitzt wie die blossen Blutkörperchen, d. h. das Endsapogenin wirkt auch auf gelöstes Blut in kleinen Dosen hämolytisch (2 : 12000 = 1 : 6000), in etwas grösseren Dosen theils hämolytisch, theils agglutinirend und in ganz grossen Dosen nur agglutinirend (10 : 12000 = 1 : 1200).

Der folgende Versuch, den ich mit demselben Katzenvollblut vornahm, sollte mir Aufklärung darüber geben, wie sich das serumhaltige Blut derjenigen Lösung des Endsapogenins gegenüber verhalten würde, die bei den blossen Blutkörperchen der Katze in grossen Dosen eine Agglutination hervorgerufen hatte; es handelte sich hierbei um die Lösung des Endsapogenins in verdünnter Natronlauge.

b) 2proc. Blut der Katze und Endsapogenin in nur Natronlauge.

Gläschen	I	10 ccm	2proc.	Blutes,	Controle			
„	II	10 „	„	„	+ 1 ccm	= 5 mg	Endsapogenin	
„	III	10 „	„	„	+ 1 „	= 10 „	„	
„	IV	10 „	„	„	+ 2 „	= 20 „	„	
„	V	10 „	„	„	+ 3 „	= 30 „	„	
„	VI	10 „	„	„	+ 4 „	= 40 „	„	
„	VII	10 „	„	„	+ 5 „	= 50 „	„	

Ergebniss: Nach 24 Stunden Gläschen I keine Veränderung. Gläschen II partielle Hämolyse und partielle Agglutination. Gläschen III—VII totale Agglutination;

d. h. auch bei Katzenblut machen Mengen von 10 mg Endsapogenin an Ausflockungen, auch wenn ein NaCl-freies, mit Natronlauge neutralisirtes Endsapogenin benutzt wird. Unterste Grenze der Ausflockung 10 : 11000 = 1 : 1100.



Tabelle II.

Blutart	Substanzen, welche zugesetzt werden		
	Saponalbin in phys. Kochsalzlösung	Endsapogenin, gelöst in	
		physiolog. Kochsalzlösung	nur in Natronlauge
Katzenblut, 2 proc.	Hämolyse 1 : 11 000	Hämolyse und Ausflockung 1 : 6000 1 : 1200	Ausflockung 1 : 1100

Diese Tabelle zeigt uns, dass

1. das Endsapogenin als Spaltungsproduct einer hämolytischen Muttersubstanz zwar auch eine hämolytische Wirkung besitzt analog der der Grundsubstanz, d. h. des Saponalbins, dass aber diese hämolytische Wirkung des Endsapogenins eine an Intensität bei weitem geringere ist als diejenige des Saponalbins;

2. das Endsapogenin auch auf serumhaltiges Blut — wie hier auf das der Katze — neben der hämolytischen auch noch eine agglutinirende Wirkung ausübt.

3. Versuch.

Kaninchenblut 2proc. und Endsapogenin in nur Natronlauge.

Gläschen I 10 ccm 2proc. Blutes, Controle
„ II 10 „ „ „ + 5 ccm = 50 mg Endsapogenin + 0 ccm NaCl.
„ III 10 „ „ „ + 4 „ = 40 „ „ + 1 „ „
„ IV 10 „ „ „ + 3 „ = 30 „ „ + 2 „ „
„ V 10 „ „ „ + 2 „ = 20 „ „ + 3 „ „
„ VI 10 „ „ „ + 1 „ = 10 „ „ + 4 „ „
„ VII 10 „ „ „ + 1 „ = 5 „ „ + 4 „ „

Ergebniss: Nach 24 Stunden Gläschen I unverändert. Gläschen II—VI zeigen oben ein wasserklares Serum und unten einen rothen Bodensatz, der in II am grössten und hellsten und in VI am geringsten, aber am röthesten ist. In Gläschen VII war totale Hämolyse eingetreten.

Mithin macht eine Dose von über 10 mg kochsalzfreies, mit Natronlauge neutralisirtes Endsapogenin bei 10 ccm 2proc. Kaninchenblut totale Ausflockung; bei 5 mg dagegen totale Hämolyse. Das Verhältniss beträgt bei der Hämolyse 5 : 11000 = 1 : 2200 und bei der Ausflockung 20 : 12000 = 1 : 600.

Tabelle III.

Blutart	Substanzen, welche zugesetzt werden	
	Saponalbin in phys. Kochsalzlös.	Endsapogenni in Natronlauge
Kaninchenblut, 2 proc.	Hämolyse 1 : 43 333	Hämolyse und Ausflockung 1 : 2200 1 : 600



4. Versuch.

a) 2 proc. Meerschweinchenblut; Endsapogenin mit Soda neutralisirt und mit Alkohol versetzt.

Gläschen I 10 ccm des 2 proc. Blutes, Controle,
" II 10 " " " " + 1 ccm = 2,5 mg Endsapogenin,
" III 10 " " " " + 2 " = 5 " "
" IV 10 " " " " + 3 " = 7,5 " "
" V 10 " " " " + 4 " = 10 " "

Ergebniss: Nach 24 Stunden Gläschen I unverändert; Gläschen II und III totale Hämolyse, Gläschen IV partielle Hämolyse und partielle Ausflockung, Gläschen V ein starker rother Bodensatz ausgeflockter rother Blutkörperchen aber keine Hämolyse.

Bei kleineren Dosen wirkt also Endsapogenin auf Meerschweinchenblut hämolytisch (2,5:11000 = 1:4400), bei grösseren Dosen theils hämolytisch, theils agglutinirend und bei noch grösseren total ausflockend (10 : 14000 = 1 : 1400).

b) 1 proc. Meerschweinchenblut; Endsapogenin in physiologischer Kochsalzlösung und mit Natronlauge neutralisirt.

Gläschen I 10 ccm des 2 proc. Blutes, Controle,
" II 10 " " " " + 1 ccm = 20 mg Endsapogenin,
" III 10 " " " " + 2 " = 40 " "
" IV 10 " " " " + 3 " = 60 " "
" V 10 " " " " + 4 " = 80 " "

Ergebniss: Nach 24 Stunden Gläschen I unverändert, Gläschen II totale Ausflockung, Gläschen III geringe Spuren von Hämolyse, daneben Ausflockung, Gläschen IV und V keine Spur von Hämolyse, wohl aber starke Ausflockung.

Mithin machen grosse Dosen Endsapogenin, mit Natronlauge neutralisirt und mit physiologischer Kochsalzlösung gemischt, bei Meerschweinchenblut keine oder nur spurweise Hämolyse, wohl aber Ausflockung (20 : 11000 = 1 : 550).

Bei diesem Versuch war merkwürdig, dass beim Schütteln die Wirkung des Endsapogenins wieder aufgehoben wurde, d. h. das Blutgemisch machte wieder einen normalen Eindruck, während dies bei den früheren Versuchen nicht der Fall war. Die Ausflockung war hier also keine sehr grobflockige, sondern eine sehr feine.

c) 2 proc. Meerschweinchenblut-Endsapogenin in physiologischer Kochsalzlösung mit 25 proc. Alkohol.

Gläschen I 10 ccm des 2 proc. Blutes, Controle,
" II 10 " " " " + 1 ccm = 10 mg Endsapogenin,
" III 10 " " " " + 2 " = 20 " "
" IV 10 " " " " + 3 " = 30 " "

Ergebniss: Nach 24 Stunden Gläschen I unverändert, Gläschen II und III keine Hämolyse, vielmehr liegen alle Blutkörperchen am Boden, Gläschen IV zeigt auffallender Weise Hämolyse, allerdings nur in geringem Maasse.

Es macht also das mit 25 proc. Alkohol und physiologischer Kochsalzlösung gemischte Endsapogenin in grossen Dosen (10—20 mg) trotz des Alkohols keine Hämolyse, wohl aber Ausflockungen; jedoch werden diese wie beim Versuch b) durch Schütteln zeitweise wieder beseitigt.

Die Ausflockung trat ein bei 10 : 11000 = 1 : 1100.

d) 2 proc. Meerschweinchenblut; Endsapogenin in physiologischer Kochsalzlösung, mit Soda neutralisirt.

Gläschen I 10 ccm des 2 proc. Blutes, Controle,
„ II 10 „ „ „ „ + 1 ccm = 5 mg Endsapogenin,
„ III 10 „ „ „ „ + 2 „ = 6 „ „
„ IV 10 „ „ „ „ + 3 „ = 7 „ „
„ V 10 „ „ „ „ + 4 „ = 8 „ „
„ VI 10 „ „ „ „ + 5 „ = 9 „ „
„ VII 10 „ „ „ „ + 2 „ = 10 „ „
„ VIII 10 „ „ „ „ + 3 „ = 11 „ „
„ IX 10 „ „ „ „ + 4 „ = 12 „ „
„ X 10 „ „ „ „ + 3 „ = 15 „ „
„ XI 10 „ „ „ „ + 4 „ = 16 „ „
„ XII 10 „ „ „ „ + 1 „ = 20 „ „
„ XIII 10 „ „ „ „ 2. Controle.

Ergebniss: Nach 24 Stunden Gläschen I und XIII unverändert, Gläschen II und III keine Wirkung, Gläschen IV geringe Hämolyse, Gläschen V—XII totale Hämolyse; keine Ausflockung!

Das mit physiologischer Kochsalzlösung gemischte und mit Soda neutralisirte Endsapogenin wirkte hier also auf 2 proc. Meerschweinchenblut nur hämolytisch. Allerdings waren die Dosen auch nicht sehr gross.

Die unterste Grenze der Hämolyse liegt bei 8 : 14000 = 1 : 1750.

e) 2 proc. Meerschweinchenblut-Endsapogenin nur in Natronlauge.

Gläschen I 10 ccm des 2 proc. Blutes, Controle,
„ II 10 „ „ „ „ + 1 ccm = 1 mg Endsapogenin,
„ III 10 „ „ „ „ + 2 „ = 2 „ „
„ IV 10 „ „ „ „ + 3 „ = 3 „ „
„ V 10 „ „ „ „ + 4 „ = 4 „ „
„ VI 10 „ „ „ „ + 5 „ = 5 „ „
„ VII 10 „ „ „ „ + 6 „ = 6 „ „
„ VIII 10 „ „ „ „ + 7 „ = 7 „ „
„ IX 10 „ „ „ „ + 8 „ = 8 „ „
„ X 10 „ „ „ „ + 9 „ = 9 „ „
„ XI 10 „ „ „ „ + 10 „ = 10 „ „

Ergebniss: Nach 24 Stunden Gläschen I unverändert, Gläschen II keine Wirkung, Gläschen III fast totale Hämolyse, Gläschen IV—XI totale Hämolyse.

Die untere Grenze der totalen Hämolyse für Meerschweinchenvollblut und Endsapogenin in nur Natronlauge ist mithin 3 : 13000 = 1 : 4333.

Tabelle IV.

Blutart	Substanzen, welche zugesetzt werden					
	Saponalbin in phys. Kochsalzlösung	Endsapogenin				
		mit Soda neutralisirt u. Alkohol versetzt	phys. Kochsalzlös. mit Natronlauge neutralisirt	phys. Kochsalzlösung u. 25 proc. Alkoh.	phys. Kochsalzlösung u. Soda neutralisirt	nur in Natronlauge
Meerschweinchenblut, 2 proc.	Hämolyse 1 : 35 000	Hämolyse 1 : 4400 Ausflockung 1 : 1400	Ausflockung 1 : 550	Ausflockung 1 : 1100	Hämolyse 1 : 1750	Hämolyse 1 : 4333

Auch die Versuche 4 a)—e) zeigen, dass analog früheren Versuchen das **Endsapogenin auch auf Meerschweinchenblut eine bedeutend schwächere hämolytische Wirkung ausübt als das Saponalbin.**

Die 2. Eigenschaft des Endsapogenins — die der Ausflockung — zeigt im Vergleich zu den vorhergehenden Untersuchungen insofern eine Modification, als diese Wirkung bei Meerschweinchenblut von keinem dauernden Bestande war, sondern schon beim blossen Umschütteln verloren ging (wenigstens zeitweise).

5. Versuch.

a) 2 proc. **Menschenblut**; Endsapogenin in physiologischer Kochsalzlösung.

Gläschen	I	10	ccm	des	2 proc. Blutes,	Controle,				
„	II	10	„	„	„	+ 2 ccm	=	2 mg	Endsapogenin,	
„	III	10	„	„	„	+ 3 „	=	3 „	„	
„	IV	10	„	„	„	+ 4 „	=	4 „	„	
„	V	10	„	„	„	+ 5 „	=	5 „	„	
„	VII	10	„	„	„	+ 2 „	=	6 „	„	u. s. w.
„	XI	10	„	„	„	+ 1 „	=	10 „	„	

Ergebniss: Nach 24 Stunden bei Gläschen I keine Veränderung, bei Gläschen II keine Wirkung, bei Gläschen III partielle Hämolyse, bei Gläschen IV und V totale Hämolyse, bei VI—XI totale Ausflockung.

Mithin wirkt Endsapogenin in Dosen von 4—5 mg total hämolytisch, in grösseren Dosen aber ausflockend auf 12—15 ccm 2 proc. Menschenvollblut.

Unterste Grenze der Hämolyse 4 : 14000 = 1 : 3500.

Unterste Grenze der Ausflockung 6 : 12000 = 1 : 2000.

b) 2 proc. **Menschenblut**-Endsapogenin in physiologischer Kochsalzlösung und mit Natronlauge neutralisirt.

Gläschen	I	10	ccm	des	2 proc. Blutes,	Controle,			
„	II	10	„	„	„	+ 5 ccm	=	100 mg	Endsapogenin,
„	III	10	„	„	„	+ 3 „	=	60 „	„
„	IV	10	„	„	„	+ 1 „	=	10 „	„

Ergebniss: Nach 24 Stunden Gläschen I unverändert, Gläschen II totale Ausflockung, Gläschen III starke Ausflockung, daneben theilweise Hämolyse, Gläschen IV totale Hämolyse.

Es wirkt also das mit Natronlauge neutralisirte kochsalzhaltige Endsapogenin von 60 mg an ausflockend, in Mengen von 10 mg abwärts aber hämolytisch und zwar bei Wiederholung bis zu 3 mg : 13 ccm.

Grenze der Ausflockung 100 : 15000 = 1 : 150.

Untere Grenze der Hämolyse 3 : 13000 = 1 : 4300.

c) 2 proc. **Menschenblut**-Endsapogenin in physiologischer Kochsalzlösung, mit Soda neutralisirt.

Gläschen	I	10	ccm	des	2 proc. Blutes,	Controle,			
„	II	10	„	„	„	+ 5 ccm	=	100 mg	Endsapogenin,
„	III	10	„	„	„	+ 3 „	=	60 „	„
„	IV	10	„	„	„	+ 3 „	=	3 „	„

Ergebniss: Nach 24 Stunden Gläschen I unverändert, Gläschen II totale Ausflockung, Gläschen III Hämolyse, Gläschen IV totale Hämolyse.

Es wirkt also das in physiologischer Kochsalzlösung gelöste und

mit Soda neutralisirte Endsapogenin in kleineren Dosen nur hämolytisch auf 2 proc. Menschenblut, in grossen aber ausflockend.

Untere Grenze der Hämolyse 3 : 13000 = 1 : 4333.

d) 2 proc. Menschenblut; Endsapogenin nur in Natronlauge.

Gläschen I 10 ccm des 2 proc. Blutes, Controle,
„ II—VII 10 „ „ „ „ + 1 ccm = 1 mg Endsapogenin,
„ VIII 10 „ „ „ „ + 7 „ = 7 „ „
„ IX 10 „ „ „ „ + 8 „ = 8 „ „
„ X 10 „ „ „ „ + 9 „ = 9 „ „
„ XI 10 „ „ „ „ + 10 „ = 10 „ „
„ XII 10 „ „ „ „ + 2 „ = 11 „ „ u. s. w.
„ XVI 10 „ „ „ „ + 6 „ = 15 „ „
„ XVII 10 „ „ „ „ + 2 „ = 20 „ „
„ XVIII 10 „ „ „ „ + 3 „ = 30 „ „

Ergebniss: Nach 24 Stunden Gläschen I unverändert, Gläschen II—VIII totale Hämolyse, Gläschen IX nur theilweise Hämolyse, theilweise Ausflockung, Gläschen X bis XI gar keine Hämolyse, sondern oben farblose Flüssigkeit und am Boden rother Bodensatz, der alle Blutkörperchen einschliesst. Gläschen XII—XVI totale Ausflockung, so dass ein farbloses Filtrat und ein intensiv rother Filterrückstand erzielt wird.

Die Menge des Rückstandes steigt mit der Menge des Giftes. Wird das Filtrat von Gläschen XII zum Controlglas I gesetzt, so erfolgt sofort totale Hämolyse, während doch in XII gar keine erfolgt war. Dies Paradoxon erklärt sich daraus, dass die Hauptmenge des Endsapogenins durch den Kochsalzgehalt des Gläschens XII ausgefällt worden war, so dass nur eine kleine Menge von Endsapogenin noch in Lösung war, die zur Hämolyse von I aber völlig hinreichte.

Es liegt also die untere Grenze der totalen Hämolyse bei 1 : 11000 und die der totalen Ausflockung bei 9 : 19000 = 1 : 2111.

Tabelle V.

Blutart	Zugesetzte Substanzen				
	Saponalbin in phys. Kochsalzlösung	Endsapogenin			
		phys. Kochsalzlösung	phys. Kochsalzlös. mit Natronlauge neutralisirt	phys. Kochsalzlös. mit Soda neutralisirt	nur in Natronlauge
2 proc. Menschenblut	Hämolyse 1 : 26 666	Hämolyse 1 : 3500 Ausflockung 1 : 2000	Hämolyse 1 : 4333 Ausflockung 1 : 150	Hämolyse 1 : 4333 Ausflockung 1 : 150	Hämolyse 1 : 11 000 Ausflockung 1 : 2111

6. Versuch.

1 proc. Menschenblutkörperchen; Endsapogenin in physiologischer Kochsalzlösung.

Gläschen I 10 ccm der 1 proc. Blutkörperchen, Controle.
„ II 10 „ „ „ „ + 2 ccm = 0,6 mg Endsapogenin.
„ III 10 „ „ „ „ + 3 „ = 0,8 „ „
„ IV 10 „ „ „ „ + 1 „ = 1 „ „
„ V 10 „ „ „ „ + 2 „ = 2 „ „
„ VI 10 „ „ „ „ + 3 „ = 3 „ „ usw.
„ XIII 10 „ „ „ „ + 2 „ = 10 „ „



Ergebniss: Nach 24 Stunden Gläschen I unverändert. Gläschen II—IV totale Hämolyse. Gläschen V partielle Hämolyse und partielle Ausflockung. Gläschen VI—XIII zeigen Flockenbildung in der Weise der Agglutination, nur nicht so fest. Der Niederschlag ist voluminös und feinflockig. Das Filtrat ist farblos.

Es wirkt also das Endsapogenin in kleinen Dosen total hämolytisch, in grösseren Dosen aber gar nicht hämolytisch, sondern „ausflockend“, d. h. es tritt eine Agglutination in Form lockerer Flocken ein, die sämmtlich auf dem Filter bleiben und ein farbloses Filtrat ergeben. Untere Grenze der Hämolyse bei 0,6 : 12000 = 6:120000 = 1:20000. Untere Grenze der Ausflockung bei 3:13000 = 1:4333.

Tabelle VI.

Blutart	Zugesetzte Substanzen	
	Saponalbin in Kochsalzlösung	Endsapogenin in Kochsalzlösung
1 proc. Menschenblutkörperchen	Hämolyse 1 : 60 000	Hämolyse 1 : 20 000 Ausflockung 1 : 4 333

7. Versuch.

2 proc. Schweineblut; Endsapogenin in physiologischer Kochsalzlösung.

Gläschen	I	10 ccm des 2 proc. Blutes, Controle.	
„	II	10 „ „ „ „ + 4 ccm	= 0,4 mg Endsapogenin.
„	III	10 „ „ „ „ + 5 „	= 0,9 „ „
„	IV	10 „ „ „ „ + 1 „	= 1,0 „ „
„	V	10 „ „ „ „ + 1 „	= 10,0 „ „
„	VI	10 „ „ „ „ + 2 „	= 20,0 „ „

Ergebniss: Nach 24 Stunden Gläschen I unverändert. Gläschen II keine Wirkung. Gläschen III partielle Hämolyse. Gläschen IV—VI totale Hämolyse.

Mithin liegt die untere Grenze der totalen Hämolyse für Endsapogenin und Schweinevollbut bei 1:11000.

Agglutination erfolgte selbst bei ganz grossen Dosen hier nicht.

Tabelle VII.

Blutart	Zugesetzte Substanzen	
	Saponalbin in phys. Kochsalzlösung	Endsapogenin in phys. Kochsalzlösung
2 proc. Schweineblut	Hämolyse 1 : 30 000	Hämolyse 1 : 11 000

8. Versuch.

2 proc. Kalbsblut; Endsapogenin in physiologischer Kochsalzlösung.

Gläschen	I	10 ccm des 2 proc. Blutes, Controle.	
„	II	10 „ „ „ „ + 4 ccm	= 0,4 mg Endsapogenin.
„	III	10 „ „ „ „ + 5 „	= 0,5 „ „
„	IV	10 „ „ „ „ + 6 „	= 0,6 „ „
„	V	10 „ „ „ „ + 7 „	= 0,7 „ „
„	VI	10 „ „ „ „ + 3 „	= 3,0 „ „

Ergebniss: Nach 24 Stunden Gläschen I unverändert. Gläschen II keine Wirkung. Gläschen III und IV partielle Hämolyse. Gläschen V und VI totale Hämolyse.

Es liegt also die untere Grenze der totalen Hämolyse bei 2proc. Kalbsblut und Endsapogenin bei 0,7 : 17000 = 1 : 24285.

Agglutination tritt selbst bei einer Dosis von 3,0 mg nicht ein!

Tabelle VIII.

Blutart	Zugesetzte Substanzen	
	Saponalbin in phys. Kochsalzlösung	Endsapogenin in phys. Kochsalzlösung
2 proc. Kalbsblut	Hämolyse 1 : 30 000	Hämolyse 1 : 24 285

9. Versuch.

2proc. Hammelblut; Endsapogenin in physiologischer Kochsalzlösung.

Gläschen I 10 cm des 2proc. Blutes, Controle.
„ II 10 „ „ „ „ + 9 ccm = 0,9 mg Endsapogenin.
„ III 10 „ „ „ „ + 1 „ = 1,9 „ „
„ IV 10 „ „ „ „ + 2 „ = 2,0 „ „
„ V 10 „ „ „ „ + 4 „ = 4,0 „ „
„ VI 10 „ „ „ „ + 1 „ = 5,0 „ „
„ VII 10 „ „ „ „ + 2 „ = 10,0 „ „
„ VIII 10 „ „ „ „ + 3 „ = 15,0 „ „
„ IX 10 „ „ „ „ + 4 „ = 20,0 „ „

Ergebniss: Nach 24 Stunden Gläschen I unverändert. Gläschen II keine Wirkung. Gläschen III bis V totale Hämolyse. Gläschen VI bis IX totale Ausflockung. Die Gläschen VI—IX sind klar und farblos filtrirbar.

Die untere Grenze der totalen Hämolyse bei 2proc. Hammelvollblut und Endsapogenin liegt bei 1:11000, die der totalen Ausflockung bei 5:11000 = 1:2200.

Tabelle IX.

Blutart	Zugesetzte Substanzen	
	Saponalbin in phys. Kochsalzlösung	Endsapogenin in phys. Kochsalzlösung
2 proc. Hammelblut	Hämolyse 1 : 17 500	Hämolyse 1 : 11 000 Auflockung 1 : 2 200

10. Versuch.

2proc. Hundeblut; Endsapogenin in physiologischer Kochsalzlösung mit Natronlauge neutralisiert.

Gläschen I 10 ccm des 2proc. Blutes, Controle.
„ II 10 „ „ „ „ + 1 ccm = 1 mg Endsapogenin.
„ III 10 „ „ „ „ + 2 „ = 2 „ „
„ IV 10 „ „ „ „ + 1 „ = 5 „ „
„ V 10 „ „ „ „ + 3 „ = 7 „ „

Ergebniss: Nach 24 Stunden Gläschen I unverändert. Gläschen II keine Wirkung. Gläschen III bis V totale Hämolyse.

Es ruft also beim Hundeblut wie beim Kalbsblut das Endsapogenin in grösseren Dosen keine Ausflockung hervor sondern nur Hämolyse, bei der die untere Grenze 2:12000 = 1:6000 ist.

Tabelle X.

Blutart	Zugesetzte Substanzen	
	Saponalbin in phys. Kochsalzlösung	Endsapogenin in phys. Kochsalzlös., mit Natronlauge neutralisirt
2 proc. Hundeblut	Hämolyse 1 : 11 000	Hämolyse 1 : 6 000

11. Versuch.

2proc. Taubenblut; Endsapogenin nur in Natronlauge.

Gläschen I 10 ccm des 2proc. Blutes, Controle.
" II 10 " " " " + 2 ccm = 2 mg Endsapogenin.
" III 10 " " " " + 2 " = 3 " "
" IV 10 " " " " + 5 " = 9 " "
" V 10 " " " " + 3 " = 10 " "
" VI 10 " " " " + 5 " = 13 " "
" VII 10 " " " " + 6 " = 14 " "
" VIII 10 " " " " + 3 " = 15 " "
" IX 10 " " " " + 7 " = 19 " "
" X 10 " " " " + 4 " = 20 " "

Ergebniss: Nach 24 Stunden: Gläschen I keine Veränderung. Gläschen II partielle Hämolyse. Gläschen III und IV totale Hämolyse. Gläschen V und VI partielle Hämolyse, partielle Ausflockung. Gläschen VII nur noch geringe Hämolyse, starke Ausflockung. Gläschen VIII und IX fast gar keine Hämolyse, sondern beinahe Ausflockung. Gläschen X totale Ausflockung.

Es wirkt also das nur mit Natronlauge behandelte Endsapogenin auf Taubenblut sowohl hämolytisch als auch ausflockend. Und zwar liegt die untere Grenze der totalen Hämolyse bei 3:13000 = 1:4333, die der totalen Ausflockung bei 20:14000 = 1:700.

Tabelle XI.

Blutart	Zugesetzte Substanzen	
	Saponalbin in phys. Kochsalzlösung	Endsapogenin nur in Natronlauge
2 proc. Taubenblut	Hämolyse 1 : 11 000	Hämolyse 1 : 4 333 Ausflockung 1 : 700

12. Versuch.

2proc. Pferdeblut — Endsapogenin nur in Natronlauge.

Gläschen I 10 ccm des 2proc. Blutes, Controle.
" II 10 " " " " + 1 ccm = 1 mg Endsapogenin.
" III 10 " " " " + 2 " = 2 " "
" IV 10 " " " " + 3 " = 3 " "
" V 10 " " " " + 4 " = 4 " "
" VI 10 " " " " + 10 " = 10 " "
" VII 10 " " " " + 11 " = 11 " "
" VIII 10 " " " " + 12 " = 12 " "
" IX 10 " " " " + 13 " = 13 " "

Ergebniss: Nach 24 Stunden Gläschen I unverändert. Gläsche II keine Wirkung. Gläschen III partielle Hämolyse. Gläschen IV bis VI totale Hämolyse. Gläschen VII bis IX totale Ausflockung.



Es liegt mithin die untere Grenze der totalen Hämolyse für Pferdeblut und nur in Natronlauge gelöstem Endsapogenin bei 3:13000 = 1:4333, die untere Grenze der Ausflockung bei 11:21000 = 1:1909.

Tabelle XII.

Blutart	Zugesetzte Substanzen	
	Saponalbin in phys. Kochsalzlösung	Endsapogenin nur in Natronlauge
2 proc. Pferdeblut	Hämolyse 1 : 30 000	Hämolyse 1 : 4 333 Ausflockung 1 : 1 909

13. Versuch.

1 proc. Suspension von Pferdeblutkörperchen; Endsapogenin in physiol. Kochsalzlösung.

Gläschen I 10 ccm der 1 proc. Suspension, Controle.
" II 10 " " " " + 5 ccm NaCl enthalt. 1 mg Endsapogenin
" III 10 " " " " + 5 " " " 2 " "
" IV 10 " " " " + 5 " " " 10 " "
" V 10 " " " " + 5 " " " 20 " "

Ergebniss: Nach 24 Stunden Gläschen I unverändert. Gläschen II partielle Hämolyse. Gläschen III totale Hämolyse. Gläschen V und V totale Ausflockung.

Das in physiologischer Kochsalzlösung gelöste Endsapogenin wirkt auf 1 proc. Pferdeblutkörperchen theils hämolytisch, theils ausflockend. Es liegt die untere Grenze der totalen Hämolyse bei 2:15000 = 1:7500, die der Ausflockung bei 10:15000 = 1:1500.

Tabelle XIII.

Blutart	Zugesetzte Substanzen	
	Saponalbin in phys. Kochsalzlösung	Endsapogenin in phys. Kochsalzlösung
1 proc. Pferdeblutkörperchen	Hämolyse 1 : 30 000	Hämolyse 1 : 7 500 Ausflockung 1 : 1 500

Aus den Tabellen XII und XIII geht hervor, dass — abgesehen von der bei allen Versuchen leicht zu constatirenden schwächeren Wirkung des Endsapogenins gegenüber dem Saponalbin — das Serum sowohl gegen die hämolytische als auch gegen die agglutinirende Wirkung des Endsapogenins die Blutkörperchen schützt.

14. Versuch.

2 proc. Aalblut vom Flussaal; Endsapogenin in physiologischer Kochsalzlösung und mit Natronlauge neutralisirt.

Gläschen I 5 ccm des 2 proc. Blutes, Controle.
" II 5 " " " " + 1 ccm = 1 mg Endsapogenin.
" III 5 " " " " + 2 " = 2 " "
" IV 5 " " " " + 3 " = 3 " "
" V 5 " " " " + 1 " = 5 " "
" VI 5 " " " " + 1 " =10 " "



Ergebniss: Nach 24 Stunden Gläschen I unverändert; Gläschen II geringe Hämolyse; Gläschen III und IV totale Hämolyse; Gläschen V theils Hämolyse, theils Ausflockung; Gläschen VI totale Ausflockung.

Das in physiologischer Kochsalzlösung gelöste und mit Natronlauge neutralisirte Endsapogenin wirkt auf Aalblut theils hämolytisch, theils ausflockend.

Es liegt die untere Grenze der totalen Hämolyse bei 2:7000 = 13500, die der totalen Ausflockung bei 10:6000 = 1:600.

Tabelle XIV.

Blutart	Zugesetzte Substanzen	
	Saponalbin in phys. Kochsalzlösung	Endsapogenin in phys. Kochsalzlös., m. Natronlauge neutralisiert
2 proc. Aalblut	Hämolyse 2 : 20 000	Hämolyse 1 : 3 500 Ausflockung 1 : 600

15. Versuch.

2proc. Hühnerblut — Endsapogenin in physiologischer Kochsalzlösung.

Gläschen I 10 ccm des 2proc. Blutes, Controlle + 5 ccm NaCl.

,,	II	10	,,	,,	,,	,,	+ 5 ccm	NaCl	enthaltend	10	mg	Endsapogenin
,,	III	10	,,	,,	,,	,,	+ 5	,,	,,	7	,,	,,
,,	IV	10	,,	,,	,,	,,	+ 5	,,	,,	6	,,	,,
,,	V	10	,,	,,	,,	,,	+ 5	,,	,,	5	,,	,,
,,	VI	10	,,	,,	,,	,,	+ 1	,,	,,	10	,,	,,
,,	VII	10	,,	,,	,,	,,	+ 2	,,	,,	10	,,	,,
,,	VIII	10	,,	,,	,,	,,	+ 6	,,	,,	9	,,	,,
,,	IX	10	,,	,,	,,	,,	+ 2	,,	,,	15	,,	,,
,,	X	10	,,	,,	,,	,,	+ 2	,,	,,	20	,,	,,

Ergebniss: Nach 24 Stunden Gläschen I unverändert; Gläschen II bis VIII totale Hämolyse; Gläschen IX geringe Hämolyse, starke Ausflockung; Gläschen X totale Agglutination.

Bei Hühnerblut machen Mengen von 5—10 mg Hämolyse ohne Agglutination.

Es liegt die untere Grenze der totalen Hämolyse für Hühnerblut und Endsapogenin bei 5:15000 = 1:3000.

Die Grenze für die Agglutination liegt bei Hühnerblut wie bei Aalblut, nämlich bei 20:12000 = 1:600.

Tabelle XV.

Blutart	Zugesetzte Substanzen	
	Saponalbin in phys. Kochsalzlösung	Endsapogenin in phys. Kochsalzlösung
2 proc. Hühnerblut	Hämolyse 1 : 30 000	Hämolyse 1 : 3 000 Ausflockung 1 : 600

Mit diesem Versuch schloss ich die Reihe meiner Untersuchungeu mit dem auf S. 49 beschriebenen Endsapogenin des Saponalbins der Saponaria alba. Ich glaube daraus drei Folgerungen ziehen zu können:

1. Alle Versuche durchweg haben gezeigt, dass wir in dem Endsapogenin es mit einem hämolytisch wirkenden Körper zu thun haben.



Diese Thatsache steht entgegen der Behauptung einiger Autoren, die dem Spaltungsproduct des Saponalbins jede hämolytische Kraft absprechen. Jedoch so viel steht andererseits auch wieder fest, dass das Endsapogenin bei weitem nicht die volle hämolytische Kraft des Saponalbins besitzt, sondern, wie meine Versuche sämmtlich gezeigt haben, in dieser Hinsicht der Grundsubstanz — dem Saponalbin — sehr viel nachsteht.

2. Ein weiteres Interesse erregt das Endsapogenin hinsichtlich seiner zweiten Eigenschaft, nämlich der, dass es in gewissen — meist höheren — Dosen ausflockend auf die Blutkörperchen wirkt. Einige wenige Versuche zeigten zwar, dass diese Ausflockung nur eine so lose war, dass schon geringes Schütteln genügte, um diese Erscheinung zum Verschwinden zu bringen. Andere Versuche hingegen — und diese in der Mehrzahl — ergaben, dass diese Ausflockung beim Filtriren auf dem Filter als solche zurückblieb, während die über der „Ausflockung" stehende Flüssigkeit von klarer und farbloser Beschaffenheit ebendieselbe Eigenschaft auch nach dem Filtriren aufwies.

Wir haben es hier also offenbar um eine in Form lockerer Flocken vor sich gegangene Agglutination zu thun. Dasselbe trat — wie manche Versuche es in sehr schöner Weise zeigen — ganz allmählich auf, d. h. es liess des öfteren einen allmählichen Uebergang von der Hämolyse zur Agglutination constatiren, indem der „Uebergang" selbst zum Theil Hämolyse, zum Theil Agglutination aufwies.

Der Grund, weshalb Endsapogenin in kleineren Dosen hämolytisch, in mittleren Dosen hämolytisch und daneben auch agglutinirend und in grossen Dosen nur agglutinirend wirkt, vermag ich allerdings zur Zeit noch nicht anzugeben.

3. Zum Schluss möchte ich nur noch bemerken, dass wie gegen die Hämolyse, so auch gegen die Agglutination, das Serum stets eine schützende Kraft auf die Blutkörperchen ausübte.

IV. Versuche mit Assamin.

Nachdem ich meine Versuche mit dem Saponalbin und seinen Spaltungsproducten — dem Anfangs- und Endsapogenin — abgeschlossen hatte, wandte ich mich einem anderen Saponin, nämlich dem Assamtheesapotoxin, auch Assamin genannt, zu und untersuchte dieses in Bezug auf seine Wirkung auf das Blut verschiedener Thiere in ähnlicher Weise wie beim Saponalbin.

Ehe ich nun auf meine Versuche eingehe, möchte ich in kurzen Zügen das erwähnen, was J. Halberkann[1]) über das Assamin, als das neutrale Saponin der Assamtheesaamen, berichtet.

Assamin ist ein gelblich-weisses, feines, amorphes Pulver, das optisch inactiv ist. Aus der Luft zieht es begierig Wasser an, ohne aber seine Pulverform zu verlieren. In Wasser ist es in jedem Verhältniss löslich, dagegen unlöslich in kaltem, absolutem Alkohol, wenig löslich in kochendem Alkohol, während es sich in verdünntem Alkohol

1) J. Halberkann, Ueber Assamin, das neutrale Saponin des Assamtheesaamen. Inaug.-Dissert. Rostock 1909; verkürzt in Biochem. Zeitschr., Bd. 14, 1909.



entsprechend der Menge des Wassers löst. Ausser in Wasser ist Assamin auch noch in Essigsäure und in Phenol leicht löslich, während es in Chloroform, Aether, Schwefelkohlenstoff und Ligroin völlig unlöslich ist.

Bei seinen Versuchen mit Assamin fand Halberkann, dass es ein starkes Hämolyticum ist, d. h. die rothen Blutkörperchen werden durch die Einwirkung des Assamins gestört.

Als die Substanz Thieren unter die Haut gespritzt wurde, stellte sich bei diesen Thieren Albuminurie, bei Katzen Hämatoidinurie ein. Die allgemeinen Zeichen der Vergiftung bei den betreffenden Thieren waren Schwerfälligkeit und Somnolenz.

Nach dieser kurzen Bemerkung gehe ich zur Darstellung von einer eigenen Versuche über, die ich mit dem Assamthee-Sapotoxin anstellte, und bemerke nochmals, dass ich dabei in gleicher Weise wie beim Saponalbin und seinen Spaltungsproducten verfuhr, weshalb ich meiner näheren Beschreibung über die Art und Weise des Vorgehens bei diesen Versuchen absehen möchte.

Als Lösungsmittel wählte ich wie beim Saponalbin die physiologische Kochsalzlösung.

Versuch I.

Eine 1proc. Suspension von Pferdeblutkörperchen in physiologischer Kochsalzlösung wird mit Assamthee-Sapotoxin behandelt.

Gläschen		enth.						
Gläschen	I	enth.	10 ccm	der 1 proc. Suspension, Controle,				
„	II	„	10 ccm	„ „ „	+ 0,1 mg	=	1 ccm	Assamthee-Sapotoxin
„	III	„	10 ccm	„ „ „	+ 0,2 mg	=	2 ccm	„
„	IV	„	10 ccm	„ „ „	+ 0,3 mg	=	3 ccm	„
„	V	„	10 ccm	„ „ „	+ 0,4 mg	=	4 ccm	„
„	VI	„	10 ccm	„ „ „	+ 0,5 mg	=	5 ccm	„
„	VII	„	10 ccm	„ „ „	+ 0,6 mg	=	6 ccm	„
„	VIII	„	10 ccm	„ „ „	+ 0,7 mg	=	7 ccm	„
„	IX	„	10 ccm	„ „ „	+ 0,8 mg	=	8 ccm	„
„	X	„	10 ccm	„ „ „	+ 0,9 mg	=	9 ccm	„
„	XI	„	10 ccm	„ „ „	+ 1,0 mg	=	10 ccm	„

Ergebniss: Es wird nach 24 Stunden abgelesen; dabei zeigt sich Gläschen I völlig unverändert; Gläschen II und III keine Wirkung, Gläschen IV und V partielle Hämolyse; Gläschen VI—XI totale Hämolyse.

Es liegt also die untere Grenze der Hämolyse für 1 proc. Pferdeblutkörperchen und Assamthee-Sapotoxin bei 0,5 : 15000 = 1 : 30000.

Versuch II.

Eine 2proc. Suspension von Menschenblut wird mit Assamthee-Sapotoxin behandelt.

Gläschen		enth.					
Gläschen	I	enth.	10 ccm	2 proc. Blut	+ 5 ccm	phys. Kochsalzlös.,	Controle.
„	II	„	10 ccm	„ „	+ 5 ccm	„	enth. 0,25 mg Assamin
„	III	„	10 ccm	„ „	+ 5 ccm	„	„ 0,5 mg „
„	IV	„	10 ccm	„ „	+ 5 ccm	„	„ 1,0 mg „
„	V	„	10 ccm	„ „	+ 5 ccm	„	„ 2,0 mg „

Ergebniss: Nach 24 Stunden zeigt Gläschen I keine Veränderung; Gläschen II und III keine Wirkung; Gläschen IV und V totale Hämolyse.

Mithin liegt die untere Grenze der totalen Hämolyse für Menschenvollblut und Assamin bei 1 : 15000.



Versuch III.

2 proc. Hundeblut wird mit Assamin behandelt.

Gläschen						
Gläschen I	enthält	10 ccm	2 proc. Blut, Controle.			
„ II	„	10 ccm	„ „	+ 0,1 mg	= 1 ccm	Assamin
„ III	„	10 ccm	„ „	+ 0,2 mg	= 2 ccm	„
u. s. w.						
„ VIII	„	10 ccm	„ „	+ 0,7 mg	= 7 ccm	„
„ IX	„	10 ccm	„ „	+ 0,8 mg	= 8 ccm	„
„ X	„	10 ccm	„ „	+ 0,9 mg	= 9 ccm	„
„ XI	„	10 ccm	„ „	+ 1,0 mg	= 10 ccm	„
„ XII	„	10 ccm	„ „	+ 2,0 mg	= 2 ccm	„
„ XIII	„	10 ccm	„ „	+ 3,0 mg	= 3 ccm	„
„ XIV	„	10 ccm	„ „	+ 4,0 mg	= 4 ccm	„

Ergebniss: Nach 24 Stunden zeigt Gläschen I keine Veränderung; Gläschen II bis VII keine Wirkung; Gläschen VIII partielle Hämolyse; Gläschen IX—XIV totale Hämolyse.

Es liegt also die untere Grenze der totalen Hämolyse für Hundeblut und Assamin bei 0,8 : 18000 = 1 : 22500.

Um nun zu sehen, ob das Serum die Blutkörperchen gegen die auflösende Wirkung des Assamins ebenso schützt, wie gegen diejenige des Saponalbins, unternahm ich im Anschluss an den obigen Versuch einen solchen, bei dem ich nur eine 1 proc. Lösung von Hundeblutkörperchen in physiologischer Kochsalzlösung verwandte.

Versuch IV.

Eine 1 proc. Suspension von Hundeblutkörperchen und Assamin.

Gläschen						
Gläschen I	enthält	10 ccm	der 1 proc. Suspension, Controle.			
„ II	„	10 ccm	„ „ „	+ 0,1 mg	= 1 ccm	Assamin
„ III	„	10 ccm	„ „ „	+ 0,2 mg	= 2 ccm	„
„ IV	„	10 ccm	„ „ „	+ 0,3 mg	= 3 ccm	„
„ V	„	10 ccm	„ „ „	+ 0,4 mg	= 4 ccm	„
„ VI	„	10 ccm	„ „ „	+ 0,5 mg	= 5 ccm	„
„ VII	„	10 ccm	„ „ „	+ 0,6 mg	= 6 ccm	„
„ VIII	„	10 ccm	„ „ „	+ 0,7 mg	= 7 ccm	„

Ergebniss: Nach 24 Stunden zeigt Gläschen I keinerlei Veränderung; Gläschen II—IV keine Wirkung; Gläschen V und VI partielle Wirkung; Gläschen VII und VIII totale Hämolyse.

Bei den des Serums befreiten Hundeblutkörperchen ist noch bei einer Verdünnung von 0,6 : 16000 = 1 : 26666 totale Hämolyse eingetreten. Mithin ist durch diesen Versuch erwiesen, dass das Serum auch hier eine schützende Kraft auf die Blutkörperchen ausübt.

Versuch V.

2 proc. Blut vom Schwein wird mit Assamin behandelt.

Gläschen						
Gläschen I	enthält	10 ccm	2 proc. Blut, Controle.			
„ II	„	10 ccm	„ „	+ 0,3 mg	= 3 ccm	Assamin
„ III	„	10 ccm	„ „	+ 0,5 mg	= 5 ccm	„
„ IV	„	10 ccm	„ „	+ 1,0 mg	= 1 ccm	„
„ V	„	10 ccm	„ „	+ 2,0 mg	= 2 ccm	„



Ergebniss: Nach 24 Stunden Gläschen I unverändert; Gläschen II und III keine Wirkung; Gläschen IV partielle Hämolyse; Gläschen V totale Hämolyse.

Es liegt somit die untere Grenze der totalen Hämolyse für Schweineblut und Assamin bei 2 : 12000 = 1 : 6000.

Versuch VI.

2proc. Blut von Kaninchen wird mit Assamin behandelt.

Gläschen I enthält 10 ccm Blut, Controle.
„ II „ 10 ccm „ + 0,1 mg = 1 ccm Assamin
„ III „ 10 ccm „ + 0,2 mg = 2 ccm „
„ IV „ 10 ccm „ + 0,3 mg = 3 ccm „
„ V „ 10 ccm „ + 0,4 mg = 4 ccm „
„ VI „ 10 ccm „ + 0,5 mg = 5 ccm „
„ VII „ 10 ccm „ + 0,6 mg = 6 ccm „
„ VIII „ 10 ccm „ + 0,7 mg = 7 ccm „

Ergebniss: Nach 24 Stunden zeigt Gläschen I keinerlei Veränderung; Gläschen II—V keine Wirkung; Gläschen VI—VIII totale Hämolyse.

Somit liegt die untere Grenze der totalen Hämolyse für Kaninchenblut und Assamin bei 0,5 : 15000 = 1 : 30000.

Versuch VII.

2proc. Blut vom Igel wird mit Assamin behandelt.

Gläschen I enthält 10 ccm Blut, Controle.
„ II „ 10 ccm „ + 0,1 mg = 1 ccm Assamin
„ III „ 10 ccm „ + 0,2 mg = 2 ccm „
„ IV „ 10 ccm „ + 0,3 mg = 3 ccm „
„ V „ 10 ccm „ + 0,4 mg = 4 ccm „
„ VI „ 10 ccm „ + 0,5 mg = 5 ccm „
„ VII „ 10 ccm „ + 0,6 mg = 6 ccm „
„ VIII „ 10 ccm „ + 0,7 mg = 7 ccm „

Ergebniss: Nach 24 Stunden boi Gläschen I keine Veränderung; bei Gläschen II—VI keine Wirkung; bei Gläschen VII—VIII totale Hämolyse.

Es liegt mithin die untere Grenze der totalen Hämolyse für Igelblut und Assamin bei 0,6 : 16000 = 1 : 26666.

Versuch VIII.

Eine 2proc. Blutlösung vom Rinde wird mit Assamin behandelt.

Gläschen I 10 ccm der Blutlösung, Controle.
„ II 10 „ „ „ + 0,1 mg = 1 ccm Assamin
„ III 10 „ „ „ + 0,2 „ = 2 „ „
„ IV 10 „ „ „ + 0,3 „ = 3 „ „
„ V 10 „ „ „ + 0,4 „ = 4 „ „
„ VI 10 „ „ „ + 0,5 „ = 5 „ „
„ VII 10 „ „ „ + 0,6 „ = 6 „ „
„ VIII 10 „ „ „ + 0,7 „ = 7 „ „

Ergebniss: Nach 24 Std. Gläschen I keine Veränderung; Gläschen II—IV keine Wirkung; Gläschen V und VI partielle Hämolyse; Gläschen VII und VIII totale Hämolyse.

Die untere Grenze der totalen Hämolyse für Rinderblut und Assamin liegt mithin bei 0,6 : 16000 = 1 : 26666.



Versuch IX.

2 proc. Blut vom Huhn wird mit Assamin behandelt.

Gläschen I 10 ccm der Blutlösung, Controle.
„ II 10 „ „ „ + 0,1 mg = 1 ccm Assamin
„ III 10 „ „ „ + 0,2 „ = 2 „ „
u. s. w.
Gläschen X 10 ccm der Blutlösung, + 0,9 mg = 9 ccm Assamin
„ XI 10 „ „ „ + 1,0 „ = 10 „ „
„ XII 10 „ „ „ + 2,0 „ = 2 „ „
„ XIII 10 „ „ „ + 3,0 „ = 3 „ „

Ergebniss: Nach 24 Std. zeigt Gläschen I keine Veränderung; Gläschen II—XI keine Wirkung; Gläschen XII und XIII totale Hämolyse.

Mithin liegt die untere Grenze der totalen Hämolyse für Hühnerblut und Assamin bei 2 : 12000 = 1 : 6000.

Auch hier stellte ich wie beim Hundeblut folgenden Versuch X an, der mir zeigen sollte, wie die des Serums befreiten Hühnerblutkörperchen sich dem Assamin gegenüber verhalten würden.

Dabei stiess ich auf ein überraschendes Resultat, das auf Richtigkeit umsomehr wohl Anspruch haben dürfte, als die wie bei all' den anderen Versuchen so auch hier gemachten Wiederholungen dieselben Resultate für Versuch IX und X ergaben.

Versuch X.

Eine 1 proc. Suspension von Hühnerblutkörperchen wird mit Assamin behandelt.

Gläschen I 10 ccm der Suspension, Controle.
„ II 10 „ „ „ + 0,1 mg = 1 ccm Assamin
u. s. w.
Gläschen X 10 ccm der Suspension, + 0,9 mg = 9 ccm Assamin
„ XI 10 „ „ „ + 1,0 „ = 10 „ „
„ XII 10 „ „ „ + 2,0 „ = 2 „ „
„ XIII 10 „ „ „ + 3,0 „ = 3 „ „

Ergebniss: Nach 24 Std. zeigt Gläschen I keine Veränderung; Gläschen II—VIII keine Wirkung; Gläschen IX—XI partielle Hämolyse; Gläschen XII und XIII totale Hämolyse.

Es liegt also die untere Grenze der totalen Hämolyse für Hühnerblutkörperchen und Assamin bei 2 : 12000 = 1 : 6000.

Das Serum schützt mithin hier in diesem Falle nicht.

Die mit Assamin angestellten Versuche zeigen also, dass diese Substanz wie das Saponalbin eine rein hämolytische Wirkung besitzt, die bei den verschiedenen Blutarten auch bei verschieden starker Dosis zu Tage tritt. In diesem Sinne sind auch alle Versuche von Halberkann ausgefallen. Eine Nebenwirkung — etwa eine „ausflockende" — kommt dem Assamin ebenso wenig zu wie dem Saponalbin. Zwischen beiden Saponinsubstanzen besteht somit hinsichtlich ihrer Wirkung grosse Aehnlichkeit.

Wie verhält sich nun das vom Assamin abgespaltene Assaminsapogenin? Besteht zwischen den Spaltungsproducten ebenfalls eine

gewisse Uebereinstimmung, d. h. kommt dem Assaminsapogenin neben seiner vielleicht hämolytischen Wirkung eine dem als Anfangs-Sapogenin bezeichneten Spaltungsproduct des Saponalbins ähnliche zweite Wirkung, nämlich die der Ausflockung, zu?

Oder welches ist überhaupt die Wirkung des Assamin-Sapogenins?

Diese Fragen führten mich dazu, im Anschluss an die vorigen Versuche mit dem Assamin solche mit dem Assamin-Sapogenin anzustellen und zwar unter Verwendung derselben Blutarten.

V. Versuche mit frisch hergestelltem Assamin-Sapogenin.

Was das Lösungsmittel anbelangt, so stellte ich bei meinen Versuchen mit dem Assamin-Sapogenin Lösungen der Substanz in physiologischer Kochsalzlösung her, die ich mit Natronlauge neutralisirte. Eine zweite Lösung bestand in der Auflösung des neutralisirten Assamin-Sapogenins in einer 4,5 proc. Zuckerlösung. Weitere Lösungen — ähnlich wie bei meinen Versuchen mit dem Anfangs-Sapogenin des Saponalbins — herzustellen, wäre nicht zweckmässig gewesen insofern, als die mit physiologischer Kochsalzläsung hergestellte Lösung allen Anforderungen einer gut wirkenden völlig entsprach, weshalb ich auch meine Versuche vorzugsweise mit der letzteren anstellte.

Wie bei all' den früheren Versuchen, wurden auch die Versuche mit dem Assam-Sapogenin, mehrmals wiederholt, bis sich ein übereinstimmendes Resultat ergab. Im übrigen blieb das Verfahren bei den folgenden Versuchen wieder dasselbe.

Versuch I.

Eine 1 proc. Suspension von Pferdeblutkörperchen in physiologischer Kochsalzlösung wird mit Assamin-Sapogenin behandelt, das ebenfalls in physiologischer Kochsalzlösung gelöst ist.

Gläschen	I	10 ccm der Suspension,	Controle.	
„	II	10 „ „ „	+ 1 ccm	= 0,1 mg Assamin-Sapogenin
„	III	10 „ „ „	+ 2 „	= 0,2 „ „
„	IV	10 „ „ „	+ 3 „	= 0,3 „ „
„	V	10 „ „ „	+ 4 „	= 0,4 „ „
„	VI	10 „ „ „	+ 5 „	= 0,5 „ „
„	VII	10 „ „ „	+ 6 „	= 0,6 „ „
		u. s. w.		
Gläschen	XI	10 ccm der Suspension	+ 10 ccm	= 1,0 mg Assamin-Sapogenin
„	XII	10 „ „ „	+ 2 „	= 2,0 „ „
„	XIII	10 „ „ „	+ 3 „	= 3,0 „ „
„	XIV	10 „ „ „	+ 4 „	= 4,0 „ „

Ergebniss: Nach 24 Std. zeigt Gläschen I keine Veränderung; Gläschen II und III keine Wirkung; Gläschen IV partielle Hämolyse; Gläschen V—XIV totale Hämolyse.

Assamin-Sapogenin wirkt also auf Pferdeblutkörperchen hämolytisch und zwar **nur** hämolytisch. Die untere Grenze der totalen Hämolyse liegt bei 0,4 : 14000 = 1 : 35000.



Versuch II.

Eine 2proc. Blutlöung vom Igel wird mit einer in physiologischer Kochsalzlösung hergestellten Lösung von Assamin-Sapogenin behandelt.

Gläschen I enthält 10 ccm der 2proc. Igelblutlösung, Controle.
„ II 10 ccm der Blutlösung + 1 ccm = 0,1 mg Assamin-Sapogenin
„ III 10 „ „ „ + 2 „ = 0,2 „ „
u. s. w.
Gläschen XI 10 ccm der Blutlösung + 10 ccm = 1,0 mg Assamin-Sapogenin
„ XII 10 „ „ „ + 2 „ = 2,0 „ „
„ XIII 10 „ „ „ + 3 „ = 3,0 „ „
„ XIV 10 „ „ „ + 4 „ = 4,0 „ „

Ergebniss: Nach 24 Std. zeigt Gläschen I keine Veränderung; Gläschen II bis X keine Wirkung; Gläschen XI—XIV totale Hämolyse.

Assamin-Sapogenin wirkt also auf Igelblut ebenfalls hämolytisch und zwar auch nur hämolytisch. Die untere Grenze der totalen Hämolyse liegt bei 1 : 20000.

Versuch III.

Eine 2proc. Blutlösung vom Rinde wird mit in physiologischer Kochsalzlösung gelöstem Assamin-Sapogenin behandelt.

Gläschen I enthält 10 ccm der Blutlösung, Controle.
„ II „ 10 „ „ „ + 1 ccm = 0,1 mg Assamin-Sapogenin
u. s. w.
Gläschen XI enthält 10 ccm der Blutlösung + 10 ccm = 1,0 mg Assamin-Sapogenin
„ XII „ 10 „ „ „ + 2 „ = 1,0 „ „
u. s. w.
Gläsch. XVI enthält 10 ccm der Blutlösung + 6 ccm = 6,0 mg Assamin-Sapogenin

Ergebniss: Nach 24 Std. zeigt Gläschen I keine Veränderung; Gläschen II bis IV keine Wirkung; Gläschen V und VI partielle Hämolyse; Gläschen VII—XVI totale Hämolyse.

Assamin-Sapogenin wirkt mithin auf Rinderblut auch nur rein hämolytisch; selbst bei grossen Dosen zeigt sich keine Ausflockung, wie z. B. beim Anfangs-Sapogenin, dem Spaltungsproduct des Saponalbins.

Die untere Grenze der totalen Hämolyse für Assamin-Sapogenin und Rinderblut liegt bei 0,6 : 16000 = 1 : 26666.

Versuch IV.

Eine 2proc. Blutlösung vom Schwein wird mit Assamin-Sapogenin in physiologischer Kochsalzlösung behandelt.

Gläschen I enthält 10 ccm der Blutlösung, Controle.
„ II „ 10 „ „ „ + 1 ccm = 0,1 mg Assamin-Sapogenin
u. s. w.
Gläschen XI enthält 10 ccm der Blutlösung + 10 ccm = 1,0 mg Assamin-Sapogenin
„ XII „ 10 „ „ „ + 2 „ = 2,0 „ „
u. s. w.
Gläsch. XIV enthält 10 ccm der Blutlösung + 4 ccm = 4,0 mg Assamin-Sapogenin

Ergebniss: Nach 24 Std. ist Gläschen I unverändert; Gläschen II und III keine Wirkung; Gläschen IV und V partielle Hämolyse; Gläschen VI—XIV totale Hämolyse.

Also wirkt Assamin-Sapogenin auf Schweineblut selbst in grossen Dosen auch nur hämolytisch und zwar liegt die untere Grenze der totalen Hämolyse bei 0,4 : 15000 = 1 : 30000.



Versuch V.

Eine 2 proc. Blutlösung vom Huhn wird mit einer in physiologischer Kochsalzlösung hergestellten Assamin-Sapogeninlösung behandelt.

Gläschen I enthält 10 ccm der Blutlösung, Controle.
„ II „ 10 „ „ „ + 1 ccm = 0,1 mg Assamin-Sapogenin
u. s. w.
Gläschen XI enthält 10 ccm der Blutlösung + 10 ccm = 1,0 mg Assamin-Sapogenin
„ XII „ 10 „ „ „ + 2 „ = 2,0 „ „
u. s. w.
Gläsch. XIV enthält 10 ccm der Blutlösung + 4 ccm = 4,0 mg Assamin-Sapogenin

Ergebniss: Nach 24 Std. ist Gläschen I unverändert; Gläschen II—IV hat keine Wirkung; Gläschen V—VIII partielle Wirkung; Gläschen IX—XIV totale Hämolyse.

Also liegt die untere Grenze der totalen Hämolyse für Hühnerblut und Assamin-Sapogenin bei 0,8 : 18000 = 1 : 22500.

Wie verhält sich nun das Serum der giftigen Einwirkung des Assamin-Sapogenins gegenüber? Schützt es die Blutkörperchen vor dem Zerfall, oder vermag es die hämolytische Kraft des Assamin-Sapogenins nicht zu beeinträchtigen?

Die Antwort auf diese Frage giebt der folgende

Versuch VI.

Dasselbe Hühnerblut wird centrifugirt, sodass sich sämmtliche Blutkörperchen am Boden des Gläschens absetzen, während darüber eine klare Flüssigkeit — das Serum — sich befindet. Mittels einer Pipette wird vorsichtig 1 ccm der Blutkörperchen entnommen und eine 1 proc. Suspension derselben in phys. Kochsalzlösung hergestellt. Diese Suspension wird mit der Assamin-Sapogeninlösung, zu deren Herstellung ich ebenfalls phys. Kochsalzlösung verwandte, behandelt.

Gläschen I enthält 10 ccm der 1 proc. Suspension, Controle
„ II „ 10 „ „ „ „ + 1 ccm = 0,1 mg Assamin-Sapogenin
u. s. w.
„ XI „ 10 „ „ „ „ + 10 „ = 1,0 „ „
„ XII „ 10 „ „ „ „ + 2 „ = 2,0 „ „
u. s. w.
„ XIV „ 10 „ „ „ „ + 4 „ = 4,0 „ „

Ergebniss: Nach 24 Stunden zeigt Gläschen I keine Veränderung, Gläschen II keine Wirkung, Gläschen III—VII partielle Hämolyse, Gläschen VIII—XIV totale Hämolyse.

Assamin-Sapogenin wirkt also auf Hühnerblutkörperchen rein hämolytisch. Während aber — wie der vorige Versuch V zeigt — die untere Grenze der totalen Hämolyse für Hühnervollblut — d. h. Blutkörperchen + Serum — und Assamin-Sapogenin bei einer Verdünnung von nur 1 : 22 500 liegt, liegt sie für die blossen Hühnerblutkörperchen und Assamin-Sapogenin bei einer Verdünnung von 0,7 : 17 000 = 1 : 24 285.

Also schützt das Serum auch in diesem Falle die Blutkörperchen.

Bei meinen folgenden 2 Versuchen bediente ich mich der zweiten Lösung des Assamin-Sapogenins, nämlich derjenigen, in welcher ich die Substanz in einer 4,5 proc. Rohrzuckerlösung aufgelöst hatte.

Versuch VII.

2 proc. Blut vom Kaninchen wird mit dem in 4,5 proc. Zuckerlösung aufgeklärten Assamin-Sapogenin behandelt.

Gläschen	I	10 ccm der 2 proc. Blutlösung, Controle				
„	II	10 „ „ Blutsuspension	+ 1 ccm	=	0,1 mg	Assamin-Sapogenin
			u. s. w.			
„	XI	10 „ „ „	+ 10 „	=	1,0 „	„
„	XII	10 „ „ „	+ 2 „	=	2,0 „	„
			u. s. w.			
„	XIV	10 „ „ „	+ 4 „	=	4,0 „	„

Ergebniss: Nach 24 Stunden zeigt Gläschen I keine Veränderung, Gläschen II bis IV keine Wirkung, Gläschen V—XIV totale Hämolyse.

Das in einer 4,5 proc. Zuckerlösung gelöste Assamin-Sapogenin bewirkt also bei Kaninchenblut nur Hämolyse; selbst in grossen Dosen erfolgt nicht etwa Ausflockung. Die andere Grenze der totalen Hämolyse liegt bei 0,4 : 14 000 = 1 : 35 000.

Versuch VIII.

Eine 2 proc. Blutlösung vom Menschen wird mit Assamin-Sapogenin in 4,5 proc. Zuckerlösung behandelt.

Gläschen	I	10 ccm der Blutmischung, Controle				
„	II	10 „ „ „	+ 4 ccm	=	0,4 mg	Assamin-Sapogenin
„	III	10 „ „ „	+ 5 „	=	0,5 „	„
„	IV	10 „ „ „	+ 2 „	=	0,6 „	„
„	V	10 „ „ „	+ 1 „	=	1,0 „	„
„	VI	10 „ „ „	+ 2 „	=	2,0 „	„

Ergebniss: Nach 24 Stunden zeigt Gläschen I—II keine Veränderung, Gläschen III starke, aber nicht völlige Hämolyse, Gläschen IV—VI totale Hämolyse.

Mithin ist die untere Grenze der totalen Hämolyse bei als Zwischenflüssigkeit benutzter Zuckerlösung für Menschenblut und Assamin-Sapogenin 0,6 : 12 000 = 1 : 20 000.

Zum Schluss meiner Untersuchungen stellte ich Versuche an, bei denen ich die bereits angewandte Dosis des Assamin-Sapogenins um ein beträchtliches überschritt.

Versuch IX.

Ich behandelte z. B. 3 proc. Hundeblut mit Assamin-Sapogenin, das ich in Dosen von 0,3 mg an aufwärts bis zu 50 mg zusetzte und fand dabei als Resultat, dass das Assamin-Sapogenin auch in diesem Fall lediglich hämolytisch und zwar sehr stark wirkt, indem beim Hundeblut schon bei 0,5 : 15 000 = 1 : 30 000 totale Hämolyse auftrat; aber von einer Agglutination war bei keinem der Gläschen die Rede.

Selbst übergrosse Dosen von Assamin-Sapogenin wirken also nicht ausflockend, sondern nur hämolytisch.

Versuch X.

Einen ähnlichen Versuch wie in X stellte ich mit 2 proc. Kaninchenblut an. Ich versetzte 8 Gläschen von 1 ccm = 10 mg angefangen aufwärts bis zu 8 ccm = 80 mg Assamin-Sapogenin und fand hier das gleiche Resultat wie beim Versuch IX.

Auch hier trat also nur totale Hämolyse in allen Gläschen auf; von einer Agglutination war auch hier nicht die Rede.



Ziehen wir nun aus all den Versuchen das Gesammtresultat, das am besten durch die nachfolgende Tabelle ersichtlich wird, so müssen wir sagen, dass sich dasselbe doch ganz anders gestaltet, als wir es bei den Versuchen des Anfangs- und Endsapogenins, der Spaltungsproducte des Saponalbins, gesehen haben.

Dort constatirten wir einmal eine bedeutend schwächere hämolytische Wirkung als die der Grundsubstanz, des Saponalbins; daneben trat auch noch und zwar bei einer gewissen Höhe der zugesetzten Dosen eine in Form loser Flocken vor sich gehende Agglutination auf.

Hier ein ganz anderes Bild! Zunächst einmal was die Intensität der Wirkung des Assamin-Sapogenins im Vergleich zu derjenigen der Grundsubstanz, also des Assamins, anbelangt, so geht aus der nachfolgenden Tabelle hervor, dass nur in einem Falle die Wirkung des Assamin-Sapogenins eine schwächere als die des Assamins ist; in einem Falle ist sie gleich der der Grundsubstanz und in allen übrigen Fällen wirkt das Sapogenin sogar viel stärker als das Assamin. Weiter macht das Assamin-Sapogenin niemals, wie das Endsapogenin des Saponalbins es that, bei hohen Dosen Ausflockung, denn selbst bei Dosen in Höhe von 50, ja sogar 60, 70 und 80 mg stellte sich nur eine Auflösung der rothen Blutkörperchen ein. Ich muss daher unser Assamin-Sapogenin auf Grund seiner Wirkung für ein Anfangs-Sapogenin erklären.

Blutarten	Assamin in phys. Kochsalzlösung	Assamin-Sapogenin in	
		phys. Kochsalzlösung	4,6 proc. Zuckerlösung
	Hämolyse	Hämolyse	Hämolyse
1 proc. Pferdeblutkörperchen	1 : 30 000	1 : 35 000	—
2 „ Menschenblut	1 : 15 000	—	1 : 20 000
2 „ Hundeblut	1 : 22 500	1 : 30 000	—
2 „ Schweineblut	1 : 6 000	1 : 30 000	—
2 „ Kaninchenblut	1 : 30 000	—	1 : 35 000
2 „ Igelblut	1 : 26 666	1 : 20 000	—
2 „ Rinderblut	1 : 26 666	1 : 26 666	—
2 „ Hühnerblut	1 : 6 000	1 : 22 500	—
1 „ Hühnerblutkörperchen	1 : 6 000	1 : 24 285	—

VI. Versuche mit Mowrin und Maclayetin.

Zum Schlusse meiner Abhandlung will ich noch einiger Versuche Erwähnung thun, die ich mit Substanzen aus Bassiaarten, die noch wenig untersucht sind, anstellte.

Es stammt das Mowrin von der Bassia latifolia und stellt deren Saponin dar, während das Maclayetin das Sapogenin des Maclayins, d. h. des Saponins der Bassia Maclayana ist. Da die beiden Bassiaarten sich recht nahe stehen, kann man das Saponin der einen wohl als dem der anderen ähnlich ansehen.

Von beiden Subtanzen stellte ich Lösungen mit phys. Kochsalzlösung her und verfuhr im übrigen wie bei den vorangegangenen Versuchen, d. h. die Blutarten wurden ebenfalls mit phys. Kochsalzlösung gemischt.



Versuch I.

Eine 2 proc. Blutmischung vom **Schwein** wird mit der Mowrinlösung behandelt.

Gläschen I 10 ccm der 2 proc. Blutmischung, Controle
„ II 10 „ „ Blutmischung + 2 ccm = 0,2 mg Mowrin
„ III 10 „ „ „ + 3 „ = 0,3 „ „
„ IV 10 „ „ „ + 4 „ = 0,4 „ „
„ V 10 „ „ „ + 5 „ = 0,5 „ „

Ergebniss: Nach 24 Stunden zeigte Gläschen I keine Veränderung, Gläschen II bis III keine Wirkung, Gläschen IV partielle Hämolyse, Gläschen V totale Hämolyse.

Mowrin wirkt mithin auf Schweineblut hämolytisch; und zwar liegt die untere Grenze der totalen Hämolyse bei 0,5 : 15 000 = 1 : 30 000.

Versuch II.

Eine 2 proc. Blutmischung vom **Igel** wird mit Mowrin behandelt.

Gläschen I 10 ccm der Blutlösung, Controle
„ II 10 „ „ Blutmischung + 1 ccm = 0,1 mg Mowrin
„ III 10 „ „ „ + 2 „ = 0,2 „ „
u. s. w.
„ IX 10 „ „ „ + 8 „ = 0,8 „ „
„ X 10 „ „ „ + 9 „ = 0,9 „ „
„ XI 10 „ „ „ +10 „ = 1,0 „ „
u. s. w.
„ XIV 10 „ „ „ + 4 „ = 4,0 „ „

Ergebniss: Nach 24 Stunden bei Gläschen I keine Veränderung, Gläschen II bis IX keine Wirkung, Gläschen X partielle Hämolyse, Gläschen X totale Hämolyse.

Mowrin wirkt auf Igelblut ebenfalls hämolytisch und zwar in grösseren Dosen desgleichen.

Es liegt die untere Grenze der totalen Hämolyse für Igelblut und Mowrin bei = 1 : 21 000.

Versuch III.

Eine 2 proc. Blutmischung vom **Hunde** wird mit Mowrin behandelt.

Gläschen I 10 ccm der Blutlösung, Controle
„ II 10 „ „ „ + 0,2 mg = 1 ccm Mowrin
„ III 10 „ „ „ + 0,3 „ = 3 „ „
„ IV 10 „ „ „ + 0,4 „ = 2 „ „
„ V 10 „ „ „ + 0,6 „ = 3 „ „
„ VI 10 „ „ „ + 0,8 „ = 4 „ „
„ VII 10 „ „ „ + 1,0 „ = 5 „ „

Ergebniss: Nach 24 Stunden bei Gläschen I keine Veränderung, Gläschen II bis III partielle Hämolyse, Gläschen IV—VII totale Hämolyse.

Es liegt somit die untere Grenze der totalen Hämolyse für Hundeblut und Mowrin bei 0,4 : 12 000 = 1 : 30 000.

Versuch IV.

Eine 2 proc. Blutmischung vom Huhn wird mit Mowrin behandelt.

Gläschen I 10 ccm der Blutmischung, Controle
„ II 10 „ „ „ + 1 ccm = 0,1 mg Mowrin
„ III 10 „ „ „ + 2 „ = 0,2 „ „
„ IV 10 „ „ „ + 3 „ = 0,3 „ „
u. s. w.



Gläschen IX 10 ccm der Blutmischung + 10 ccm = 1,0 mg Mowrin
„ XII 10 „ „ „ + 2 „ = 2,0 „ „
„ XIII 10 „ „ „ + 3 „ = 3,0 „ „
„ XIV 10 „ „ „ + 4 „ = 4,0 „ „

Ergebniss: Nach 24 Stunden zeigt Gläschen I keine Veränderung, Gläschen II keine Wirkung, Gläschen III nur wenig Hämolyse, Gläschen IV—XIV totale Hämolyse.

Also auch auf Hühnerblut wirkt Mowrin selbst in grösseren Dosen nur rein hämolytisch, Und zwar liegt die untere Grenze der totalen Hämolyse bei 0,3 : 13 000 = 1 : 43 333.

Versuch V.

Eine 2 proc. Blutmischung vom Rinde wird mit Mowrin behandelt.

Gläschen I 10 ccm der Blutlösung, Controle
„ II 10 „ „ „ + 1 ccm = 0,1 mg Mowrin
„ III 10 „ „ „ + 2 „ = 0,2 „ „
„ IV 10 „ „ „ + 3 „ = 0,3 „ „
„ V 10 „ „ „ + 4 „ = 0,4 „ „
„ VI 10 „ „ „ + 5 „ = 0,5 „ „
„ VII 10 „ „ „ + 6 „ = 0,6 „ „
„ VIII 10 „ „ „ + 7 „ = 0,7 „ „
„ IX 10 „ „ „ + 8 „ = 0,8 „ „
„ X 10 „ „ „ + 9 „ = 0,9 „ „

Ergebniss: Nach 24 Stunden bei Gläschen I keine Veränderung, Gläschen II keine Wirkung, Gläschen III—VII partielle Hämolyse, Gläschen VIII—X totale Hämolyse.

Es liegt somit die untere Grenze der totalen Hämolyse für Rinderblut und Mowrin bei 0,7 : 17 000 = 1 : 24 286.

Rinderblut ist ja im allgemeinen wenig empfindlich den Saponinen gegenüber.

Versuch VI.

a) Eine 2 proc. menschliche Placentarblutmischung wird mit Mowrin behandelt.

b) Eine 2 proc. menschliche Placentarblutmischung wird mit Maclayetin behandelt.

a) Gläschen I 10 ccm der Placentarblutmischung als Controle
„ II 10 „ „ „ + 1 ccm = 0,1 mg Mowrin
„ III 10 „ „ „ + 1 „ = 0,2 „ „
„ IV 10 „ „ „ + 3 „ = 0,3 „ „
„ V 10 „ „ „ + 2 „ = 0,4 „ „
„ VI 10 „ „ „ + 5 „ = 0,5 „ „

Ergebniss: Bei a) nach 24 Stunden Gläschen I keine Veränderung, Gläschen II bis IV keine deutliche Wirkung, Gläschen V und VI totale Hämolyse.

b) Gläschen I 10 ccm der Placentarblutmischung als Controle
„ II 10 „ „ „ + 1 ccm = 0,1 mg Maclayetin
„ III 10 „ „ „ + 2 „ = 0,2 „ „
„ IV 10 „ „ „ + 3 „ = 0,3 „ „
„ V 10 „ „ „ + 4 „ = 0,4 „ „
„ VI 10 „ „ „ + 5 „ = 0,5 „ „

Ergebniss: Bei b) nach 24 Stunden Gläschen I keine Veränderung, Gläschen II bis III keine Wirkung, Gläschen IV partielle Hämolyse, Gläschen V—VI totale Hämolyse.

Es wirkt sowohl das Mowrin als auch das Maclayetin auf Placentarblut hämolytisch, und zwar liegt die untere Grenze der totalen Hämolyse

für Placentarblut und Mowrin bei 0,4 : 12 000 = 1 : 30 000; während diejenige für Placentarblut und Maclayetin bei 0,4 : 14 000 = 1 : 35 000 liegt.

Versuch VII.

a) Eine 1 proc. Suspension von Pferdeblutkörperchen in phys. Kochsalzlösung wird mit Mowrin behandelt.

b) Eine 1 proc. Suspension von Pferdeblutkörperchen in phys. Kochsalzlösung wird mit Maclayetin behandelt.

a) Gläschen I 10 ccm der Suspension als Controle
„ II 10 „ „ „ + 1 ccm = 0,1 mg Mowrin
„ III 10 „ „ „ + 2 „ = 0,2 „ „
„ IV 10 „ „ „ + 3 „ = 0,3 „ „
„ V 10 „ „ „ + 4 „ = 0,4 „ „
„ VI 10 „ „ „ + 5 „ = 0,5 „ „

b) Gläschen I 10 ccm der Suspension als Controle
„ II 10 „ „ „ + 1 ccm = 0,1 mg Maclayetin
„ III 10 „ „ „ + 2 „ = 0,2 „ „
„ IV 10 „ „ „ + 3 „ = 0,3 „ „
„ V 10 „ „ „ + 4 „ = 0,4 „ „
„ VI 10 „ „ „ + 5 „ = 0,5 „ „

Ergebniss: Bei a) u. b) zeigen die Gläschen I keine Veränderung, Gläschen II bis IV keine Wirkung, Gläschen V und VI keine Hämolyse.

Es wirkt also das Mowrin und das Maclayetin auf Pferdeblutkörperchen gleich stark hämolytisch: und zwar liegt die untere Grenze der totalen Hämolyse bei 0,4 : 14 000 = 1 : 35 000.

Versuch VIII.

a) Eine 2 proc. Blutmischung vom Kaninchen wird mit Mowrin behandelt.

b) Eine 2 proc. Blutmischung vom Kaninchen wird mit Maclayetin behandelt.

a) Gläschen I 10 ccm der Blutlösung, Controle
„ II 10 „ „ „ + 1 ccm = 0,1 mg Mowrin
„ III 10 „ „ „ + 1 „ = 0,2 „ „
„ IV 10 „ „ „ + 3 „ = 0,3 „ „
„ V 10 „ „ „ + 2 „ = 0,4 „ „
„ VI 10 „ „ „ + 5 „ = 0,5 „ „
„ VII 10 „ „ „ + 3 „ = 0,6 „ „

Ergebniss: Bei a) nach 24 Stunden Gläschen I unverändert, Gläschen II—VI keine Wirkung, Gläschen VII totale Hämolyse.

Mithin liegt die untere Grenze der totalen Hämolyse für Kaninchenblut und Mowrin bei 0,6 : 13 000 = 1 : 21 666.

b) Gläschen I 10 ccm der Blutlösung
„ II 10 „ „ „ + 1 ccm = 0,1 mg Maclayetin
„ III 10 „ „ „ + 2 „ = 0,2 „ „
„ IV 10 „ „ „ + 3 „ = 0,3 „ „
„ V 10 „ „ „ + 4 „ = 0,4 „ „
„ VI 10 „ „ „ + 5 „ = 0,5 „ „
„ VII 10 „ „ „ + 6 „ = 0,6 „ „

Ergebniss: Bei b) nach 24 Stunden Gläschen I unverändert, Gläschen II—V keine Wirkung, Gläschen VI u. VII totale Hämolyse.

Somit liegt die untere Grenze der totalen Hämolyse für Kaninchenblut und Maclayetin bei 0,5 : 15 000 = 1 : 30 000.

Die Versuche haben also ergeben, dass Mowrin und Maclayetin die Blutkörperchen aufzulösen imstande sind; und zwar ist die hämolytische Kraft beider eine nicht unbeträchtliche. Eine andere Wirkung als die der Hämolyse kommt beiden Substanzen nicht zu. In der Intensität seiner Wirkung steht das Mowrin mit dem Maclayetin auf einer Stufe.

Das zeigt wieder am besten folgende Tabelle:

Blutarten	Mowrin der Bassia latifolia in phys. Kochsalzlösung Hämolyse	Maclayetin der Bassia Maclayana in phys. Kochsalzlösung Hämolyse
2 proc. Schweineblut	1 : 30 000	—
2 „ Igelblut	1 : 20 000	—
2 „ Hundeblut	1 : 30 000	—
2 „ Hühnerblut	1 : 43 333	—
2 „ Rinderblut	1 : 24 286	—
2 „ Placentablut	1 : 30 000	1 : 35 000
1 „ Pferdeblutkörperchen	1 : 35 000	1 : 35 000
2 „ Kaninchenblut	1 : 21 666	1 : 30 000

Wie die Tabelle ferner zeigt, wirkt das Mowrin auf die verschiedenen Blutarten nicht wesentlich verschieden stark; vielmehr lässt sich hier eine ziemlich constante Intensität der Wirkung feststellen. Dasselbe gilt — nur noch in erhöhtem Massstabe — vom Maclayetin.

Endergebniss.

Vorstehende Arbeit war veranlasst worden durch die Verschiedenheit der Meinungen über die Wirkungen der Sapogenine. Prof. Kobert, der die hämolytische Wirkung der Saponine vor fast 30 Jahren fand, konnte bei einigen von ihm geprüften Sapogeninen trotz Anwendung grosser Dosen keine hämolytische Wirkung finden, während z. B. Brandl ihnen eine solche unbedingt zuschreibt. Noch als vorstehende Untersuchung schon beendet war, erschien eine neue Saponinarbeit von Flieringa[1]), in der einem Endsapogenin jede hämolytische Wirkung abgesprochen wird. Ich bin in der Lage zur Klärung dieser Widersprüche einiges beitragen zu können. Ich fand nämlich, dass es Endsapogenine giebt, welche bei Anwendung grosser Dosen absolut nicht hämolytisch wirken, bei viel, viel stärkerer Verdünnung aber wohl. Statt der Hämolyse tritt bei den starken Concentrationen Ausflockung ein. Aber dies Gesetz gilt nicht für alle Sapogenine. Es muss daher die ganze Reihe dieser bisher kaum geprüften Stoffe einzeln durchgeprüft werden. Einige wirken mindestens eben so stark oder sogar noch stärker hämolytisch als ihre Muttersaponine. Diese sind also der in den Saponinen steckende wirksame Complex.

Es sind in unserem Institute weitere Versuche im Gange, welche die Beziehungen der hämolytischen Wirkung der Sapogenine zu der ausflockenden weiter prüfen. Ueber diese wird später berichtet werden.

1) J. Flieringa, Ueber das Saponin aus den Blättern der Trevesia sundaica. Archiv der Pharmazie. 1911. Bd. 249, S. 161.



VI.

Aus dem pharmakologischen Institut der deutschen Universität in Prag
(Vorstand: Prof. Dr. J. Pohl).

Der Mechanismus der Adrenalinwirkung.

(Studien über den Reizzustand des Sympathicus.)

Von

Dr. **Emil Starkenstein,**

Assistent des Instituts.

(Hierzu Tafel VI und 3 Curven im Text).

Einleitung.

Die Zahl der Stoffe, die zur Zuckerausscheidung durch den Harn führen, ist eine derart grosse, dass sich das Bedürfniss geltend machte, jene, die hinsichtlich des Angriffspunktes der glykosurischen Wirkung übereinstimmen, in Gruppen zu vereinigen. Von allen diesen Stoffen hat das Adrenalin aus dem Grunde nachhaltiges Interesse erregt, weil es zu den physiologischen Stoffwechselproducten gehört; es war desshalb naheliegend, anzunehmen, dass das Adrenalin in vivo regulirend auf Einzelphasen des Kohlehydratstoffwechsels wirke. Eines der wesentlichen Momente für Bewerthung und Eintheilung der Glykosurien ist ihre Abhängigkeit vom Glykogenbestand. Dass eine solche auch für das Adrenalin besteht, wurde bald nach Entdeckung seiner glykosurischen Wirkung festgestellt und damit war die Möglichkeit gegeben, dass das Adrenalin auf jene Factoren wirke, welche an der Hydrolyse des Glykogens betheiligt sind, auf die Diastase.

Dass die Zuckerausscheidung bei experimentellen Diabetesformen von einer Vermehrung der Leberdiastase abhängen soll, bezw. dass die Diastase durch gewisse Substanzen in dem Sinne beeinflusst werden kann, dass sie durch gesteigerte Thätigkeit den vermehrten Glykogenabbau bedingt, haben zuerst Bang (1) und seine Mitarbeiter behauptet.

Hinsichtlich der Adrenalinglykosurie theilte Zegla (2) mit, dass diese mit einer gesteigerten diastatischen Kraft der Leber einhergehen kann.

Sowohl die Befunde Bang's als auch die Zegla's haben der Nachprüfung nicht standgehalten und waren, wie ich (3) in früher mitgetheilten Untersuchungen zeigen konnte, theils durch die angewandte Methodik bedingt, theils liegen die beobachteten Mehrleistungen innerhalb der physiologischen Breite der Fermentwirkung und können nicht in dem Sinne gedeutet werden, dass das Ferment durch die betreffende Substanz einen fördernden Einfluss erfahren hat.

Zu gleichem Resultate wie ich kamen in dieser Frage Schirokauer und Wilenko (4), welche fanden, dass bei Kaninchen die Diastase des



Blutes sowie der Presssäfte aus Leber und Nieren nach Adrenalininjection keine Steigerung erfährt.

Bang (5) hatte später vermuthet, dass unter dem Einfluss solcher glykosurisch wirkender Substanzen und Eingriffe die Lipoide in Action treten und dadurch die Aenderung der Fermentthätigkeit bedingen, aber auch dieser Erklärungsversuch entspricht, wie ich jüngst mittheilen konnte (6), nicht den Thatsachen.

Positive Angaben über einen Einfluss des Adrenalins auf fermentative Processe macht ferner Schwarz (7); er behauptet, dass gewisse für gewöhnliche Hefe unangreifbare Körper, wie Stärke, Glykogen, Alanin, asparaginsaures Natron, Casein etc. in Gegenwart von Adrenalin durch Hefe unter Entwicklung beträchtlicher Kohlensäuremengen zerlegt werden, wodurch eine Analogie der Wirkung des Adrenalins auf Hefe und den Thierkörper nahegelegt wurde. Obwohl es auch Schwarz nicht gelungen war, einen derartigen Einfluss des Adrenalins auf die Diastase nachzuweisen, schliesst er doch, dass wohl auch im thierischen Organismus dem Adrenalin ein directer Einfluss auf die Diastase zukomme, ohne Vermittlung des Nerven. Dieser Schluss ist an und für sich nicht gerechtfertigt; denn es kann ein Stoff bei einem nervenlosen Organismus wirken, trotzdem aber bei einem höher entwickelten die gleiche Wirkung durch Vermittlung des Nerven auslösen. Was aber die von Schwarz angeführten Versuche anlangt, so konnten wir uns in zwei Fällen, einmal bei Verwendung von Adrenalinum hydrochloricum (Takamine), einmal mit Nebennierenextract nicht von der Richtigkeit seiner Beobachtungen überzeugen.

Schwarz hat aber indessen selbst mitgetheilt (8), dass seine Resultate durch Anwendung von weinsaurem Suprarenin bedingt waren, und zwar vermuthet er dies auf Grund der Befunde von Neuberg und Hildesheimer (9), dass auch Weinsäure von Hefe unter Bildung von Kohlensäure zerlegt werden kann[1]). Alle Versuche, welche zeigen sollten, dass das Adrenalin das diastatische Ferment direct im fördernden Sinne beeinflusst, waren somit resultatlos geblieben.

Zweck der folgenden Untersuchungen war es daher, weitere Thatsachen auf diesem Gebiet zu sammeln, welche zur Erklärung des Mechanismus der Adrenalinwirkung herangezogen werden können.

Als Adrenalinglykosurie bezeichnen wir im Allgemeinen diejenige vorübergehende Zuckerausscheidung, die durch subcutane oder intravenöse Injection von Adrenalin hervorgerufen wird.

Die Verschiedenheit der ätiologischen Momente, die wir für das Zustandekommen experimenteller Glykosurien kennen, haben, wie bereits erwähnt wurde, die Nothwendigkeit nach einer übersichtlichen Eintheilung mit sich gebracht. In diesem Sinne hat Pollak (11) eine Classificirung

1) Wenn Schwarz diesen Erklärungsmodus für seine Befunde angiebt, so bleibt es aber unerklärlich, warum er bei Hefe und Alanin oder asparaginsaurem Natron ohne Suprareninzusatz keine Kohlensäureentwicklung beobachtete, da doch Neuberg und Tir (10) auch nachweisen konnten, dass ebenso wie Weinsäure auch Asparaginsäure und Alanin der zuckerfreien Hefegährung unterliegen.



der experimentellen Glykosurien durchgeführt, zum Theil auf Grund eigener Erfahrungen, zum Theil unter Berücksichtigung des Thatsachenmaterials, das über dieses Gebiet in der Literatur niedergelegt ist.

Die Eintheilung Pollak's, auf die wir noch öfter zurückkommen müssen, ist folgende:

A. Glykosurien infolge von Nierenwirkung:
  a) ohne Hyperglykämie: Phlorizin,
  b) mit oder ohne Hyperglykämie: Nierengifte.

B. Glykosurien infolge von Hyperglykämie:
  a) unabhängig vom Glykogengehalt der Organe: Pancreasdiabetes,
  b) abhängig vom Glykogengehalt der Organe und bedingt durch Sympathicusreizung:
    1. centrale (analog der Piqûre): Coffein, Strychnin, sensible Nervenreizung, Asphyxie.
    2. periphere: Adrenalin, Asphyxie.

Die Adrenalinglykosurie gilt demnach als durch periphere Sympathicusreizung bedingt, abhängig vom Glykogengehalt der Organe.

Die Annahme, dass die Glykosurie nach der Piqûre sowie nach Adrenalininjektion identisch, oder wenigstens nahe verwandt seien, hat bereits Blum (12), der Entdecker der Adrenalinglykosurie, ausgesprochen. Im Laufe der weiteren Untersuchungen wurden dann eine Reihe von Thatsachen bekannt, welche zu Gunsten dieser Annahme sprachen.

Während es sich bei der Piqûre selbstverständlich nur um einen centralen Reiz handeln konnte, der auf dem Wege des Sympathicus zur Leber geht (Beweis: Nichtgelingen der Piqûre nach doppelseitiger Splanchnicotomie), konnte Pollak (l. c.) zeigen, dass die Adrenalinglykosurie auch nach Durchschneiden der Splanchnici eintritt und damit war der periphere Angriffspunkt dieses Giftes erwiesen. Dass aber in letzter Linie die Piqûre und die Adrenalinglykosurie identisch sind, dies mit Bestimmtheit nachzuweisen ist erst Kahn (13) gelungen, welcher für diese Annahme eine anatomische Basis schuf. Bezüglich der früheren Literatur über diese Frage verweise ich auf die erwähnte Arbeit Kahn's[1]).

Kahn fand, „dass die Zuckerstichwirkung auf einer durch centralen Reiz ausgelösten, auf dem Wege des Splanchnicus vermittelten abnormen Adrenalinsekretion aus dem chromaffinen Antheile der Nebenniere, dem Marke, beruht, dass ferner die durch Splanchnicus auslösbare Glykosurie in demselben Sinne eine Adrenalinglykosurie ist.

Es sei zu vermuthen, dass auch unter normalen Verhältnissen die Adrenalinsekretion aus dem Nebennierenmarke zum Kohlehydratumsatze beitrage. Jedoch ist ein solcher Vorgang vorläufig nicht bewiesen und

1) In einer eben erschienenen Arbeit: Zur Kenntniss der Piqûre-Glykosurie (Münch. med. Wochenschr. 1911. S. 1389) suchte v. Brücke zu ermitteln, ob nach dem Zuckerstich eine Adrenalinämie auftrete. Ebenso wie schon früher Kahn, konnte auch er diese nicht feststellen. Da aber doch die gesteigerte Secretionsthätigkeit der Nebennieren nach dem Zuckerstiche nunmehr erwiesen ist, so lassen sich die negativen Befunde bezüglich der Adrenalinämie wohl vorwiegend durch die rasche Zerstörbarkeit des Adrenalins erklären.



keinesfalls die einzige Maassnahme, deren sich der Organismus zum Zwecke der Durchführung seines Kohlehydratstoffwechsels bedient."

Demnach ist jedenfalls erwiesen, dass die Piqûre sowie die Splanchnicusreizung in letzter Linie als Adrenalinglykosurie anzusehen sind, da wohl erst das plötzliche in den Blutkreislauf gelangende Adrenalin die unmittelbare Veranlassung der nachfolgenden Zuckerausscheidung ist.

Während so die Identität von Piqûre und Adrenalinglykosurie als gegeben angesehen werden muss, fehlt es bei den übrigen Glykosurien dieser Gruppe noch an dem strickten Endbeweise, wenn auch gewisse Anhaltspunkte dafür sprechen; so konnte Pollak ebenfalls nachweisen, dass die Coffeinglykosurie nach beiderseitiger Splanchnicotomie nicht mehr eintritt und es wird nur noch der Untersuchung der Nebennieren bedürfen, um auch diese Frage definitiv zu entscheiden.

Das Gleiche gilt von der Diuretinglykosurie, deren Gelingen nach Pollak und Nishi (14) ebenfalls an das Intactsein der Splanchnici geknüpft ist.

Als wichtiges ätiologisches Moment für verschiedene Formen der Glykosurie wird ferner die Asphyxie angesehen: ich erwähne vorläufig bloss die Kohlenoxyd-, Curare- und Erstickungsglykosurie.

Gerade auf diesem Gebiete sind aber die Ansichten getheilt und die diesbezüglichen widersprechenden Resultate veranlassten Pollak in seiner Eintheilung für die Asphyxieglykosurie sowohl eine centrale als periphere Reizung des Sympathicus anzunehmen.

Da es nun im Interesse der Erörterung der Frage gelegen ist, über die ätiologischen Momente im Klaren zu sein, ausserdem aber die ganze Frage nach der Entstehungsart der verschiedenen Glykosurien dadurch eine Vereinfachung erfährt, wenn mehrere von einem einzigen Gesichtspunkte aus betrachtet werden können, so habe ich zunächst die Frage der Kohlenoxyd- bezw. Erstickungsglykosurie in ihren Beziehungen zur Nebenniere in Angriff genommen.

I. Das Wesen der Kohlenoxyd- und Erstickungsglykosurie.

Dass als Nacherscheinung einer Kohlenoxydvergiftung gelegentlich Glykosurie auftreten kann, wurde bereits von Claude Bernard beobachtet. Von den zahlreichen Arbeiten über dieses Thema erwähne ich vor allem die Untersuchungen Straub's (15), auf die auch bezüglich der übrigen Litteratur verwiesen sei. Ueber die Constanz der Kohlenoxydglykosurie herrschten verschiedene Ansichten. Während die meisten Autoren die Kohlenoxydglykosurie gelegentlich, aber keineswegs constant beobachteten, ist sie nach v. Jaksch (16) ein selten fehlendes Symptom der Kohlenoxydvergiftung. Straub hat es nun mit Rücksicht auf die widersprechenden Resultate unternommen, die Bedingungen zu studiren, die für das Auftreten dieser Glykosurie maassgebend sind und er fand, dass zum Zustandekommen der Kohlenoxydglykosurie der betreffende Organismus direct zersetzbares Eiweiss zur Verfügung haben muss. Der im Harn auftretende Zucker entsteht aus Eiweiss. Der Zucker kann sowohl aus verfüttertem als auch vom Körper abgegebenem Eiweiss hervorgehen und kann auch aus Leim gebildet werden. Eiweisshunger bei überwiegender Kohle-



hydratzufuhr bringt die Glykosurie zum Schwinden. Das „Warum“ und „Wie“ hat Straub aber noch nicht gelöst. Zu ähnlichen Resultaten kam Rosenstein (17), er fand, dass hochgradige Eiweissverarmung des Organismus die Glykosurie verhindert; sie bleibt bereits am dritten Hungertage aus. Bei Zufuhr eiweissarmer aber kohlehydratreicher Nahrung können mehrere Wochen vergehen, bis die Glykosurie verschwindet.

Dass der bei der Kohlenoxydglykosurie ausgeschiedene Zucker aber auch aus den Kohlehydratdepots des Körpers stammt und zwar aus dem Glykogen der Leber, das geht aus den Untersuchungen von Friedel Pick (18) hervor, der feststellte, dass Kohlenoxydvergiftung selbst bei Thieren mit grösstentheils verödeter Leber noch zur Glykosurie führt, solange Glykogen vorhanden ist. Bei Thieren mit verödeter und sicher glykogenfreier Leber bleibt sie aus. Der dabei ausgeschiedene Zucker stammt sonach aus dem Glykogen der Leber.

Mit Rücksicht darauf, dass die Kohlenoxydglykosurie nach den Versuchen Straub's besonders leicht bei mit Fleisch gefütterten Hunden auftritt, habe ich vor Allem solche Thiere zu meinen Versuchen verwendet.

Bezüglich der Methodik der Kohlenoxydvergiftung sei Folgendes erwähnt: Die Thiere wurden zum Versuch in eine Glasglocke gebracht, die derart mit einem Gashahn, bezw. mit einem Gasometer verbunden wurde, dass das Gas durch die Glasglocke streichen konnte, die Thiere somit eine Gemenge aus Luft und Gas athmeten.

Versuch 1.

Hündin, 5000 g. Durch mehrere Tage reichlich mit Fleisch gefüttert.

10 Uhr 30 Min. Harn reducirt nicht. 1. Vergiftung durch ungefähr 50 Secunden. Athemstillstand, Herzschlag nicht zu tasten. Nach langer künstlicher Athmung erholt sich das Thier. Stuhl- und Harnentleerung. Harn reducirt nicht.

10 Uhr 45 Min. 2. Vergiftung durch ungefähr 50 Secunden. Tiefe Respiration. Das Thier erholt sich von selbst. Profuse Speichelsecretion. Harnentleerung. Spur Reduction.

11 Uhr 3 Min. 3. Vergiftung. Leichte Krämpfe, dann Narkose. Profuse Speichelsecretion. Spontane Harnentleerung. Reduction +++[1]).

12 Uhr 15 Min. Polyurie. Reduction +++.

4 Uhr. Polyurie. Reduction +++.

5 Uhr. Harn durch Katheter entnommen. Reduction ++.

Am nächsten Morgen reducirt der Harn nicht mehr.

Aus dem orientirenden Versuch 1 ersehen wir, dass es leicht gelingt, an einem gut gefütterten Hunde eine reichliche Zuckerausscheidung nach Kohlenoxydvergiftung hervorzurufen. Weiter fällt dabei die profuse Speichelsecretion auf, ein Symptom, das uns schon daran denken lässt, dass es unter dem Einfluss des Kohlenoxyds zu einer starken Sympathicusreizung kommt. Mit dem nächsten Versuche musste daher diese Frage angegangen werden.

Wie bereits eingangs erwähnt, sind die Resultate, die man bisher in dieser Frage erhalten hat, nicht gleichlautende. Während bei centraler

1) +++ = sehr stark positiv,
++ = stark positiv,
+ = deutlich.



Vagusreizung und Morphinvergiftung nach beiderseitiger Splanchnicotomie die Glykosurie ausblieb, zeigte die beiderseitige Splanchnicusdurchschneidung bei Kohlenoxyd- und Curarevergiftung keinen Einfluss auf die Zuckerausscheidung. Dieselbe blieb nach wie vor bestehen [Macleod (19)].

Ich habe nun in einem 2. Versuch an einem gleich schweren Hunde wie in Versuch 1 beiderseits die Splanchnici durchschnitten, den Hund hierauf in gleicher Weise viermal mit Leuchtgas vergiftet. Die Erstickungssymptome waren gleich den oben beschriebenen, Polyurie und Glykosurie blieben jedoch aus.

Im Gegensatz zu den Angaben Macleod's zeigt dieser Versuch, dass auch die Kohlenoxydglykosurie nur dann gelingt, wenn beide Splanchnici intact sind. Um jedoch mit Sicherheit nachzuweisen, dass dem sympathischen Nervensystem auch bei dieser Art von Glykosurie eine bedeutsame Rolle zukommt, bedurfte es noch der Untersuchung der Nebennieren. Dabei schlage ich einen Versuchstypus ein, wie ihn Kahn bei seinen Untersuchungen verwendet hat: histologische und physiologische Prüfung der Nebennieren vor und nach der Vergiftung.

Diesem Versuchsplane entsprechend, wurden zu drei verschiedenen Zeitpunkten die normalen bezw. pathologischen Nebennieren untersucht, so dass sich folgende drei Typen ergaben.

1. Exstirpation und Untersuchung der linken Nebenniere. — Vergiftung. — Nach einigen Stunden Exstirpation und Untersuchung der rechten Nebenniere.
2. Vergiftung. — Nach einigen Stunden Exstirpation und Untersuchung der linken Nebenniere. Nach 10 Tagen Exstirpation und Untersuchung der rechten Nebenniere.
3. Vergiftung. — Nach einigen Stunden Exstirpation und Untersuchung beider Nebennieren.

Nach diesem Schema mussten die Untersuchungen zeigen: 1. welche Schädigung die Nebenniere durch die Vergiftung erfährt und 2. ob eine Erholung der Nebennieren im Laufe der nächsten Tage möglich ist.

Die Untersuchung der Nebenniere war, wie erwähnt, eine doppelte: 1. Prüfung der Chromirbarkeit. Die beiden Nebennieren wurden stets gleich behandelt und zwar erst in Kaliumbichromat-Formol (9 Theile Kaliumbichromat 3,5 pCt. — 1 Theil Formol 40 pCt.), dann in Kaliumbichromat 3,5 pCt.; nach gründlichem Auswaschen in fliessendem Wasser wurden die Präparate entweder in Paraffin eingebettet oder direct am Gefriermikrotom geschnitten.

Die Untersuchung erstreckte sich dann 2. auf die physiologische Prüfung des Nebennierenextractes. Dieser wurde entweder am ausgeschnittenen Bulbus des Frosches geprüft, oder im Blutdruckversuch, der sich mir als die weitaus verlässlichere Methode erwies und die Unterschiede viel genauer und viel eindeutiger zeigte, als die Meltzer-Ehrmann'sche Reaction.

Die weiteren Details sind bei den einzelnen Versuchen besprochen.

Dem Versuchsplane entsprechend suchte ich zunächst festzustellen, welche Veränderungen die Nebennieren bei der Kohlenoxyd- bezw. Leuchtgasvergiftung erfahren.



Versuch 3.

Hund, 5000 g. 11 Uhr. Exstirpation der linken Nebenniere in Aethernarkose.

11 Uhr 45 Min. Viermalige Vergiftung des Thieres mit Leuchtgas in kurzen Zwischenräumen. Nach der 2. Vergiftung spontane Harnentleerung. Reduction ++.

4 Uhr 30 Min. Der Hund befindet sich relativ wohl. Abermals dreimalige Vergiftung mit Leuchtgas. Beim dritten Mal ad exitum. Nebennieren-Exstirpation.

Die beiden Nebennieren wurden in der angegebenen Weise chromirt. Die linke bot das bekannte normale Bild: bei Lupenvergrösserung gleichmässig braune Färbung, bei starker Vergrösserung tritt das leuchtend gelbe Mark deutlich hervor und grenzt sich scharf gegen die blasse Rinde ab.

Ganz anders ist das Aussehen der nach der Vergiftung entfernten rechten Nebenniere. Der Unterschied in der Chromirung ist ein auffallend grosser. Das Bild entspricht ganz dem von Kahn beschriebenen Befunde und der seiner Mittheilung beigegebenen Abbildung, auf die ich auch verweisen möchte: fast vollständiges Fehlen der leuchtend gelben Färbung des Markes, nur geringe Differenzirung von der Rinde, blasse, wenig granulirte Zellen, zahlreiche Vacuolenbildungen. Der Gesammteindruck ist der einer schweren Schädigung.

Bei einem weiteren Versuche wurde bei gleicher Versuchsanordnung auch der Nebennierenextract auf seinen Gehalt an blutdrucksteigernder Substanz geprüft.

Versuch 4.

Hund, 8000 g. 11 Uhr Exstirpation der linken Nebenniere.

12 Uhr bis 12 Uhr 45 Min. Leuchtgasvergiftung.

3 Uhr Leuchtgasvergiftung ad exitum.

Beide Nebennieren wurden sofort nach der Exstirpation mit je 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung in einer Reibschale verrieben und 24 Stunden im Eisschrank aufbewahrt. Die Prüfung der Extracte erfolgte dann sowohl direct als auch in 10facher Verdünnung. Die Blutdruckversuche (Kymographion) wurden an Kaninchen ausgeführt; die Injection des Extractes erfolgte in die Vena jugularis. Im Folgenden sind die Verhältnisse der Blutdruckcurve wiedergegeben.

1. Linke (normale) Nebenniere.

11 Uhr 20 Min. 0 Sec. Blutdruck 76 mm
11 „ 20 „ 15 „ „ 76 „
11 „ 20 „ 17 „ bis
11 „ 20 „ 23 „ Injection von 0,5 ccm des Extractes
11 „ 20 „ 25 „ Blutdruck 76 mm
11 „ 20 „ 30 „ „ 100 „
11 „ 20 „ 35 „ „ 130—140 mm. Anhaltende Vaguspulse.
„ auf gleicher Höhe bis
11 „ 21 „ 35 „
11 „ 22 „ 0 „ „ 80 mm
11 „ 22 „ 35 „ „ 74 „

2. Rechte (vergiftete) Nebenniere.

11 Uhr 30 Min. 0 Sec. Bludruck 64 mm
11 „ 30 „ 19 „ bis

11 Uhr 30 Min. 37 Sec. Injection von 0,5 ccm des Extractes
11 „ 30 „ 45 „ Blutdruck 60 mm
11 „ 30 „ 50 „ „ 88 „
11 „ 30 „ 55 „ „ 80 „
11 „ 31 „ 30 „ „ 76 „
11 „ 31 „ 40 „ „ 70 „

1a. Linke (normale) Nebenniere.

11 Uhr 1 Min. 20 Sec. Blutdruck 78 mm
11 „ 1 „ 23 „ Injection von 1 ccm des 10fach verdünnten Extractes
11 „ 1 „ 30 „ Blutdruck 80 mm
11 „ 1 „ 35 „ „ 98 „
11 „ 1 „ 48 „ „ 106 „
11 „ 2 „ 0 „ „ 96 „
11 „ 2 „ 15 „ „ 84 „
11 „ 2 „ 30 „ „ 78 „

2a. Rechte (vergiftete) Nebenniere.

11 Uhr 0 Min. 0 Sec. Blutdruck 78 mm
11 „ 0 „ 20 „ „ 78 „
11 „ 0 „ 23 „ bis
11 „ 0 „ 47 „ Injection von 1 ccm des 10fach verdünnten Extractes
11 „ 0 „ 35 „ Blutdruck 82 mm
11 „ 0 „ 49 „ „ 88 „
11 „ 1 „ 20 „ „ 78 „

Ganz in Uebereinstimmung mit dem histologischen Verhalten der Nebennieren war somit auch deren Gehalt an Adrenalin nach der Leuchtgasvergiftung gewesen: derselbe war auf ein Minimum reducirt.

In gleicher Weise verlief der folgende Versuch.

Versuch 5.

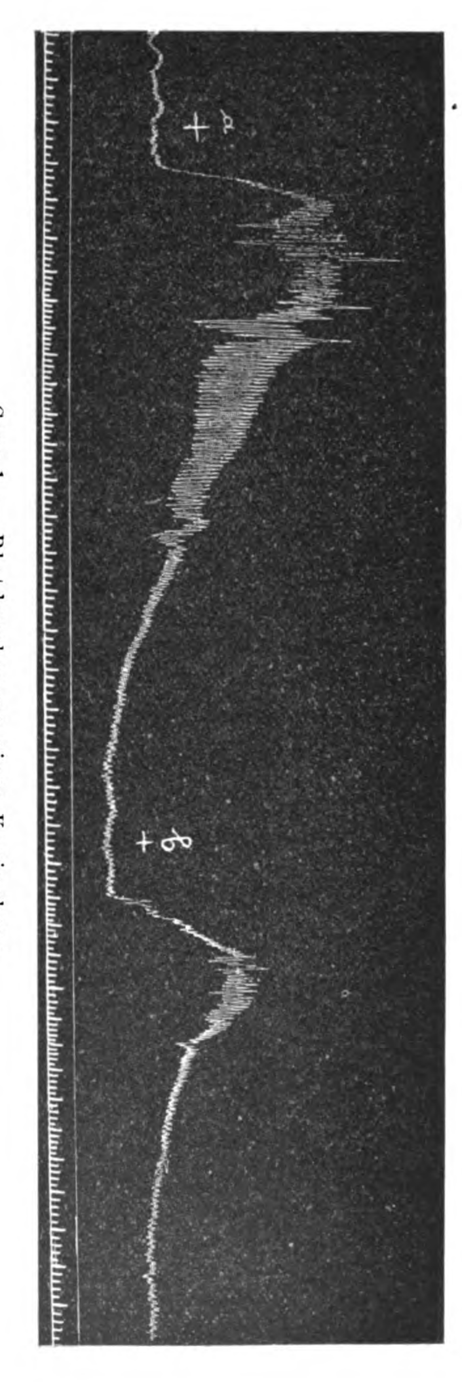
Einem Hunde von 5000 g wurde in Aethernarkose um 5 Uhr 30 Min. die linke Nebenniere exstirpirt. Hierauf viermalige Vergiftung mit Leuchtgas. Beim 5. Male exitus.

Die beiden Nebennieren wurden wiederum in je 10 ccm physiologischer NaCl-Lösung verrieben und nach 24 Stunden die Extracte direct, sowie in 10facher Verdünnung auf ihre blutdrucksteigernde Wirkung geprüft.

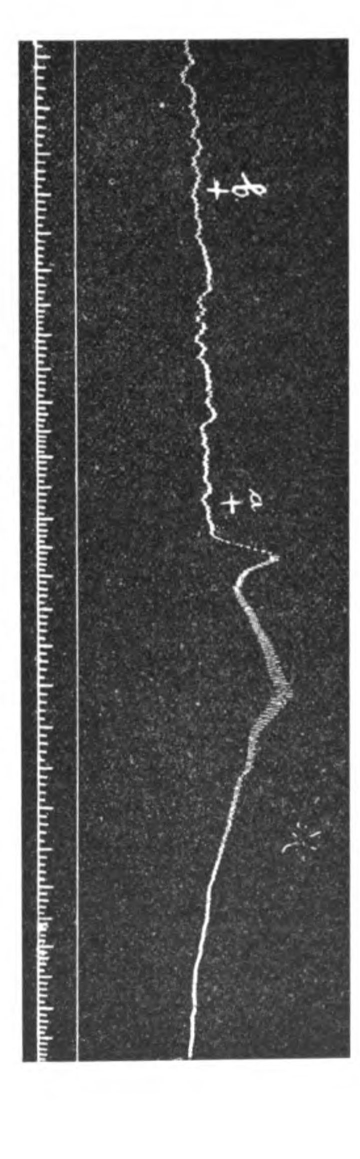
In den umstehenden Curven sind die Resultate dieses Versuches wiedergegeben. Fig. 1 zeigt die Verhältnisse bei Infection des directen unverdünnten Extractes. Bei a erfolgte die Injection des Extractes der normalen, bei b der vergifteten Nebenniere.

Wir sehen bei a innerhalb 1 Min. 30 Sec. den Blutdruck von 108 auf 180 mm steigen und dann wieder auf 88 herabsinken, haben also hier eine maximale Blutdrucksteigerung von 72 mm im Anstieg und 92 im Abfall. Bei b dagegen steigt der Druck innerhalb 55 Sec. von 88 auf 140 mm und fällt wieder auf 100, somit maximale Druckdifferenz 52 im Anstieg, 40 im Abfall.

Fig. 2 zeigt die Blutdruckcurve eines Kaninchens, dem unter gleichen Bedingungen wie in Fig. 1 der 10fach verdünnte Extract injicirt wurde und zwar wiederum bei a der Extract der normalen, bei b der CO-ver-



Curve 1. — Blutdruckcurve eines Kaninchens.
Bei + Injection von $^1/_2$ ccm eines Extractes aus der Nebenniere eines Hundes. a) linke (normale). b) rechte (nach Kohlenoxydvergiftung).



Curve 2. — Blutdruckcurve eines Kaninchens.
Bei + Injection von $^1/_2$ ccm eines Extractes aus der Nebenniere eines Hundes. Derselbe Extract wie bei Curve 1, jedoch 10fach verdünnt.

gifteten Nebenniere. Es kommt bei a innerhalb 1 Min. 10 Sec. zu einer Blutdrucksteigerung von 94 auf 132 mm, somit eine Differenz von 38 mm; bei b dagegen steigt der Druck bloss um 8 mm (von 92 auf 100). Das unterschiedliche Verhalten der beiden Nebennieren ist somit sowohl hinsichtlich der Chromirung als auch hinsichtlich des Adrenalingehaltes ein ganz deutlicher.

Die bisher mitgetheilten Versuche wurden an gut gefütterten Hunden durchgeführt. Obwohl bei Pflanzenfressern die Kohlenoxydglykosurie nicht mit solcher Sicherheit nachgewiesen werden konnte, wie bei Fleischfressern, so war doch anzunehmen, dass die im Vorstehenden geschilderten Erscheinungen auch beim Kaninchen auftreten müssen, falls es sich um eine specifische Reizung der Nebennieren auf dem Wege der Splanchnici handelt. Dass dies auch thatsächlich der Fall ist, beweist der folgende Versuch.

Versuch 6.

Kaninchen, 1650 g. 5 Uhr Exstirpation der linken Nebenniere.

6 Uhr 5malige Vergiftung mit Leuchtgas, beim 6. Male ad exitum.

Beide Nebennieren werden in gleicher Weise chromirt. Die linke zeigt das normale Bild einer gut chromirten Nebenniere, die rechte ist blass, schlecht chromirt, analog den oben geschilderten Befunden.

Im Harn trat eine Spur Reduction auf, jedoch in so geringer Menge, dass sie mit ähnlichen Glykosurien, z. B. bei der Piqûre, nicht zu vergleichen ist. Da die Befunde bei der Piqûre und bei der Kohlenoxydvergiftung hinsichtlich der Nebennieren identisch sind und der Uebertritt des Adrenalins in den Blutkreislauf als Ursache der Glykosurie angesehen werden muss, so bleibt der Ausfall der Glykosurie nach der Kohlenoxydglykosurie unverständlich. Da aber zahlreiche Fälle bekannt sind, wo es trotz Fehlens einer Glykosurie zu einer Hyperglykämie kommt, so habe ich auch diesbezügliche Versuche am Kaninchen angestellt.

Wir verfügen jetzt über eine ganz einfache Methode, um wenigstens relativ den Blutzuckerwerth zu ermitteln. Diese Methode hat jüngst Kahn angegeben (20). Sie besteht in der Untersuchung des Humor aqueus der vorderen Augenkammer. Man punctirt das eine Auge vor dem Versuch, das zweite in der entsprechenden Zeit nach demselben und bemisst den Blutzuckergehalt nach der Reductionsstärke (Fehling) der beiden Kammerwässer.

Kahn fand, dass bei allen Glykosurien, die mit Hyperglykämie einhergehen, auch die Reductionskraft des Kammerwassers nennenswerth ansteigt, dass dagegen beim Phloridzindiabetes ein Unterschied nicht festzustellen ist. In Folge dieses Parallelismus zwischen Hyperglykämie und gesteigertem Gehalt des Kammerwassers an reducirender Substanz eignet sich diese Methode auch für unsere Zwecke. Ich habe es versucht, die von Kahn angegebene Methode auch zu einer quantitativen Zuckerbestimmung des Kammerwassers zu verwenden. Hiezu eignet sich mit gutem Erfolge die Bestimmung des Zuckers nach Bang, da sie es ermöglicht, auch kleine Zuckermengen in grossen Verdünnungen quantitativ zu ermitteln. Die bei den folgenden Versuchen erhaltenen Resultate sprechen für die Zulässigkeit dieser Methoden.



Zunächst habe ich nun einen derartigen Versuch an einem Hunde durchgeführt, bei dem in Folge von Kohlenoxydvergiftung deutliche Glycosurie auftrat.

Versuch 7.

Hund. Kammerwasser des linken Auges (vor der Vergiftung) 0,25 ccm enthalten: 0,14 pCt. Zucker.

Kammerwasser des rechten Auges (nach der Vergiftung) 0,20 ccm enthalten: 0,65 pCt. Zucker.

Versuch 8.

Kaninchen, 2470 g. Linkes Kammerwasser: Reduction = Spur.

Rechtes Kammerwasser: Reduction = ++ (nach der Vergiftung).

Versuch 9.

Kaninchen, 2700 g. Linkes Kammerwasser: Die Zuckermenge ist in 0,2 ccm zu gering, um quantitativ bestimmt werden zu können.

Rechtes Kammerwasser (nach der Vergiftung) 0,2 ccm = 0,47 pCt.

Versuch 10.

Kaninchen, 1200 g. Linkes Kammerwasser: Spur Reduction.

Das Thier wird sodann einmal mit Leuchtgas vergiftet und sofort darauf wird das Kammerwasser des rechten Auges untersucht. Die Reductionskraft ist absolut nicht vermehrt, kein Unterschied gegenüber dem linken.

Versuch 11.

Kaninchen, 1200 g. Linkes Kammerwasser: Spur Reduction.

Leuchtgasvergiftung durch eine halbe Stunde.

Rechtes Kammerwasser (nach der Vergiftung): Reduction ++.

Versuch 12.

Kaninchen, 2500 g. 10 Uhr 30 Min. Linkes Kammerwasser: 0,1 ccm + 0,2 ccm H_2O. Spur Reduction.

Durch eine Stunde hindurch 8malige Leuchtgasvergiftung mit entsprechend langen Pausen.

11 Uhr 40 Min. Rechtes Kammerwasser: 0,1 ccm + 0,2 H_2O sofortige starke Reduction: deutliche Vermehrung gegenüber dem linken.

Aus diesen Versuchen geht deutlich hervor, dass es nach Leuchtgasvergiftung zur Hyperglykämie kommt, dass es aber längere Zeit braucht, ehe die geschilderten Symptome eintreten. Sofortige Untersuchung nach einem einmaligen Erstickungsanfall zeigt keinen Unterschied gegenüber der Norm.

Nun liegt die Frage offen, warum es bei gleichen ätiologischen Momenten (Kohlenoxydvergiftung und Piqûre), die beide zur Hyperglykämie führen, beim Kaninchen nur im Falle der Piqûre auch zur Glykosurie kommt, nicht aber bei der Kohlenoxydvergiftung.

Dafür können vielleicht dieselben Ursachen maassgebend sein, die Pollak (21) bei der Adrenalinglykosurie beobachtet hat. Er fand, dass die bei Kaninchen nicht eintretende Glykosurie nach intravenöser Adrenalininjection dadurch bedingt ist, dass die auftretende Hyperglykämie nicht auch von einer gesteigerten Diurese begleitet ist.

Ist der Blutzuckergehalt grösser als 0,25 pCt., so kann es auch ohne Diurese zur Glykosurie kommen. Doch bleibt selbst bei so hohem



Blutzuckergehalt manchmal die Glykosurie beim Kaninchen aus, bedingt durch bisher noch nicht bekannte Störungen in der Niere.

Da nach dem Zuckergehalte des Kammerwassers zu schliessen, auch der Blutzucker ein ganz bedeutend höherer sein muss, so sind wir wohl berechtigt, auch hier vasomotorische Störungen in der Niere als Ursache für das Nichteintreten der Kohlenoxydglykosurie beim Kaninchen anzunehmen, zumal ja derartige Unterschiede zwischen Kaninchen und Hund bereits bekannt sind. Ich erinnere an die verschiedenartige Nierenwirkung des Coffeins bei Hunden und Kaninchen.

Als Resultat dieser Versuche ergiebt sich jedenfalls die Thatsache, dass ebenso beim Hunde wie beim Kaninchen die Leuchtgasvergiftung zu einer deutlich nachweisbaren Veränderung der Nebennieren führt, als deren Folge es zu Hyperglykämie, beim Hunde ausserdem zur Glykosurie kommt[1]).

Der 2. Punkt unserer Untersuchungen gilt der Frage, ob sich die Nebenniere von der erhaltenen Schädigung wieder erholen kann. Die Beantwortung dieser Frage giebt der Versuch 13.

Versuch 13.

Hund, 5550 g. 23. 5., 10 Uhr. Viermal in kurzen Intervallen mit Leuchtgas vergiftet. Nach der Vergiftung spontane Harnentleerung. Harn reducirt +++.

12 Uhr. Exstirpation der linken Nebenniere bei Aethernarkose. Am nächstent Tag ist der Hund wieder vollkommen munter, frisst wie normal und zeigt auch sonst keinen Unterschied gegenüber der Zeit vor der Operation.

31. 5. Exstirpation der rechten Nebenniere in Aethernarkose. In der Nacht vom 31. 5. zum 1. 6. stirbt der Hund.

Die beiden Nebennieren wurden sofort nach der Exstirpation in der gewöhnlichen Weise chromirt. Die linke Nebenniere, die ungefähr 2 Stunden nach der Leuchtgasvergiftung exstirpirt worden war, zeigt ein mehrfach verschiedenes Verhalten gegenüber der 8 Tage später exstirpirten: die chromirten Stellen sind auffallend blässer als bei der 2. Zwischen den chromirten Zellen liegen grosse weisse nicht chromirte Flächen. Während so die 2. das Bild einer normalen Nebenniere bietet, ist bei der 1. sowohl die Masse des chromirten Gewebes als auch der Grad der Chromirung ein geringerer.

Aus diesem Versuch folgt somit, dass sich die Nebennieren von der durch die Leuchtgasvergiftung gesetzten Schädigung wieder erholen können.

Versuch 14.

Kaninchen, 1600 g. Das Thier wird 3mal innerhalb $1/2$ Stunde mit Leuchtgas vergiftet, beim letzten Male ad exitum. Die Nebennieren werden chromirt.

Befund: Beide Nebennieren sind blässer als sonst normale und zeigen selbst innerhalb der chromirten Substanz deutliche Unterschiede in der Intensität der Chromirung. Sie bieten so ein von einer normalen Nebenniere ganz verschiedenes Bild.

1) Bei dieser Gelegenheit möchte ich erwähnen, dass ich nach Aethernarkose sowohl beim Hunde als auch beim Kaninchen die reducirende Substanz des Kammerwassers vermehrt fand, jedoch nicht in dem Maasse, wie nach Leuchtgasvergiftung.

Die hier am Kaninchen und Hunde gewonnenen Resultate lassen sich auch sehr schön an einer anderen Thierspecies, am Vogel, demonstriren. Die Vögel besitzen bekanntlich ebenfalls reichlich chromaffines Gewebe, jedoch in ganz anderer Anordnung als die Säugethiere. Vor Allem ist das der Nebenniere der Säugetiere entsprechende Organ nicht paarig, und zeigt auch hinsichtlich der topographischen Anordnung von Rinde und Mark andere Verhältnisse. Wir sehen hier eine innige Durchwachsung von zwei Zellenstrangnetzen, von welchen das eine, das System der Hauptstränge, in seinen histologischen Merkmalen der Rindensubstanz, das andere, das System der Intermediärstränge, dem chromaffinen Markgewebe entspricht.

Fig. 1 auf Tafel VI zeigt das Photogramm des chromirten chromaffinen Körpers eines Hahnes, der in gleicher Weise wie der zum nächsten Versuche verwendete, zu anderen Zwecken durch mehrere Monate hindurch reichlich mit Fleisch gefüttert wurde. Wir sehen hier ein Ueberwiegen der chromirten Substanz, nur wenig weisse Zellen, die der Rindensubstanz entsprechen und selbst in diesen kleine chromirte Zellen eingestreut.

Versuch 15.

Ein zweiter Hahn wurde ebenfalls in der Glasglocke mit Leuchtgas vergiftet. Nach der zweiten Vergiftung spontane Harnentleerung. Reduction + + +. Parallel mit der Glykosurie ist auch der Zuckergehalt des Kammerwassers stark angestiegen.

Der chromaffine Körper wird in gleicher Weise behandelt wie der des oben erwähnten Hahnes.

Schon makroskopisch zeigen die beiden Präparate ein deutlich verschiedenes Aussehen. Während der erst beschriebene chromaffine Körper auffallend dunkel ist und fast homogen aussieht, ist der des vergifteten Hahns sehr licht und zeigt nur hier und da dunkle Punkte. Dementsprechend ist auch das mikroskopische Bild, das in Fig. 2 auf Tafel VI wiedergegeben ist.

Während wir in Fig. 1 ein Ueberwiegen der chromaffinen Substanz gesehen haben, tritt diese hier gegenüber der Rindensubstanz zurück. Die weissen Zellflächen sind gross, vollständig frei von den gelben Zellen und zeigen nur noch in den Zwischenräumen Balken von chromaffinem Gewebe[1]).

Der Befund beim Vogel entspricht somit vollständig dem bei den Säugethieren erhobenen.

Untersuchungen über experimentelle Glykosurien bei Vögeln liegen in der Literatur bereits vor. Claude Bernard hat den Zuckerstich bei Tauben ausgeführt, jedoch mit negativem Resultate. Dagegen fand Bernhardt bei Tauben, die mit Fleisch gefüttert waren, nach der Piqûre Zucker in den Fäkalien.

Thiel (22; daselbst auch Literatur über die früheren diesbezüglichen Arbeiten) hat eine Reihe von Eingriffen, die bei Säugethieren zu Zuckerausscheidung führen, auch bei Vögeln ausgeführt, jedoch mit meist negativen Resultaten. Bloss in einzelnen Fällen traten sehr geringe

1) Es sei hervorgehoben, dass die Unterschiede in den Originalpräparaten viel deutlicher zum Ausdrucke kommen, als sie das Photogramm wiederzugeben im Stande ist.



Mengen von Zucker im Harne auf. So gelang ihm in 9 Versuchen nicht ein einziges Mal der Zuckerstich und bei 5 Vergiftungen mit Kohlenoxyd und Leuchtgas traten nur in einem einzigen Falle zweifelhafte Spuren von Zucker im Harne auf. Das Gleiche gilt vom Amylnitrit, Orthonitrophenylpropionsäure, Milchsäure und Curarevergiftung. Bloss Phlorizin bewirkte auch beim Vogel sichere Zuckerausscheidung.

Da ich nun in den oben beschriebenen Versuchen am Hahne nach Leuchtgasvergiftung in so prompter Weise Hyperglykämie und Glykosurie constatiren konnte, der Versuch sich somit im Gegensatz zu denen Thiel's befand, musste ich annehmen, dass auch hier für das Gelingen der Glykosurie der Umstand maassgebend war, dass die Hähne (aus einem anderen Grunde) mit Fleisch gefüttert waren. Ich habe deshalb einen weiteren Versuch (16.) an einem Hahne durchgeführt, der nur mit Reis und Maiskörnern gefüttert wurde.

Versuch 16.

Ein junger Hahn (900 g) wird 5 mal mit Leuchtgas vergiftet. Nach der 2. Vergiftung spontane Harnentleerung, Reduction: 0. Nach der 4. Vergiftung neuerliche Harnentleerung, Reduction: +++. Eine weitere Harnprobe wird mit Hefe auf ihre Gährfähigkeit geprüft; ebenfalls mit positivem Resultate.

Nun war in weiteren Versuchen noch einem Eiwande zu begegnen, ob die bei Leuchtgasvergiftung auftretende Glykosurie thatsächlich eine Kohlenoxydglykosurie darstellt, oder ob sie etwa durch andere giftige Bestandtheile des Leuchtgases bedingt ist.

Ueber die Verschiedenheit von Leuchtgas- und Kohlenoxydvergiftung hat Vahlen (23) Untersuchungen angestellt und fand, dass im Leuchtgas ausser dem Kohlenoxyd noch andere giftig wirkende Substanzen vorhanden sind. Jedenfalls ist die Leuchtgasvergiftung nicht bloss eine Kohlenoxydvergiftung.

Aus diesem Grunde habe ich weitere Versuche mit rein dargestelltem Kohlenoxyd ausgeführt. Dabei wurde die Glasglocke, in denen sich die Thiere befanden, statt mit dem Gashahn direct mit dem Gasometer verbunden, so dass Kohlenoxyd mit Luft durch die Glocke streichen konnte.

Ich führe im Folgenden je einen Versuch an einem Hunde und an einem Kaninchen an.

Versuch 17.

Hündin 5600 g. I. Exstirpation der linken Nebenniere. II. Mehrmalige Vergiftung mitKohlenoxyd, schliesslich ad exitum. III. Exstirpation der rechten Nebenniere.

Gleichzeitige Untersuchung des Kammerwassers vor und nach der Vergiftung hat ein bedeutendes Ansteigen des Zuckergehaltes ergeben.

Die beiden Nebennieren wurden mit je 10 ccm physiologischer NaCl-Lösung 24 Stunden im Eisschrank gelassen. Hierauf werden sie an einem Kaninchen am Kymographion auf ihren Adrenalingehalt geprüft und zwar wiederum 1. der directe Extract, 2. der 10fach verdünnte.

Die Blutdruckcurve verlief folgendermaassen:

1. Linke (normale) Nebenniere.
   a) Nach Injection von 0,5 ccm des Extractes stieg der Blutdruck in der Zeit von 10 Uhr 13 Min. bis 10 Uhr 13 Min. 20 Sec.



von 58 mm auf 120 und fiel bis 10 Uhr 14 Min. 40 Sec. auf 65 mm.

b) Nach Injection von 0,5 ccm des 10fach verdünnten Extractes stieg der Blutdruck in der Zeit von 10 Uhr 1 Min. 15 Sec. bis 10 Uhr 1 Min. 30 Sec. von 84 auf 130 mm und fiel bis 10 Uhr 1 Min. 55 Sec. auf 82 mm.

2. Rechte (vergiftete) Nebenniere.

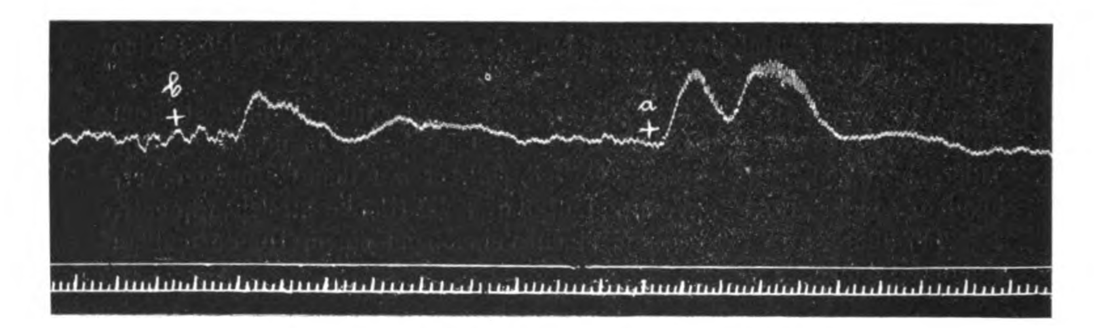
a) Nach Injection von 0,5 ccm des Extractes stieg der Blutdruck in der Zeit von 10 Uhr 10 Min. 10 Sec. bis 10 Uhr 10 Min. 40 Sec. von 82 auf 140 mm und fiel bis 10 Uhr 12 Min. 30 Sec. auf 60 mm.

b) Nach Injection von 0,5 ccm des 10fach verdünnten Extractes stieg der Blutdruck in der Zeit von 10 Uhr 0 Min. 0 Sec. bis 10 Uhr 0 Min. 40 Sec. von 92 mm auf 114 und fiel bis 10 Uhr 0 Min. 50 Sec. wiederum auf 90 mm.

Versuch 18.

Kaninchen 1700 g. 11 Uhr 30 Min. Exstirpation der linken Nebenniere.
12 Uhr bis 12 Uhr 30 Min. 3malige Vergiftung mit Kohlenoxyd.
Hierauf Exstirpation der rechten Nebenniere.

Die beiden Nebennieren werden mit je 5 ccm physiologischer Kochsalzlösung 24 Stunden im Eisschrank gelassen und hierauf die beiden Extracte an einem Kaninchen auf ihren Adrenalingehalt geprüft. Das Resultat ist aus der in Fig. 3 wiedergegebenen Curve ersichtlich.



Curve 3. — Blutdruckcurve eines Kaninchens.
Bei + Injection von 1 ccm eines Extractes aus der Nebenniere eines Kaninchens und zwar a) links (normal), b) rechts (nach Kohlenoxydvergiftung).

Es kommt nach Injection von 1 ccm des Extractes der normalen Nebenniere a zu einer Blutdrucksteigerung von 34 mm (110—144); nach Injection der gleichen Menge des Extractes der vergifteten Nebenniere b dagegen steigt der Blutdruck bloss um 20 mm (110—130). Erwähnt sei hier wiederum, dass die Injection der gleichen Adrenalinmenge selbst mehrmals hintereinander einem Kaninchen injicirt stets die gleiche Blutdrucksteigerung bewirkt, so dass wir auch hier die Höhe der Blutdrucksteigerung als absolutes Maass für den Adrenalingehalt ansehen können.

Die beiden Versuche ergeben somit ein vollkommen gleiches Verhalten der Nebennieren nach Leuchtgas- wie nach Kohlenoxydvergiftung, und wir können daher, wenigstens soweit es die Glykosurie und die Schädigung der Nebennieren betrifft, die Leuchtgas- und die Kohlenoxydvergiftung als identisch ansehen.

Jetzt erhebt sich aber die weitere Frage, ob die hier in Erscheinung tretenden Veränderungen als eine specifische Wirkung des Kohlenoxyds anzusehen sind, oder ob die dabei auftretende Asphyxie mit als Ursache der Nebennierenschädigung und damit als Ursache der Glykosurie verantwortlich gemacht werden kann.

Die Frage wurde des Oefteren schon bei den Untersuchungen anderer Autoren discutirt. Es steht jedenfalls fest, dass Asphyxie die Ursache von Zuckerausscheidung sein kann und dies ist dadurch zu beweisen, dass es gelingt, durch Sauerstoffzufuhr oder durch künstliche Athmung das Auftreten der Glykosurie zu verhindern. Dies gilt von der Glykosurie nach centraler Vagusreizung, Curarevergiftung, Aether- und Acetonnarkose und wahrscheinlich auch Chloroform, Strychnin, Morphin, H_2, H_2S, NO, ferner Kohlenoxyd, Amylnitrit, Chloral, Anilin, Nitrobenzol, Orthonitrophenolpropionsäure, Piperidin (cf. Pollak, 11, S. 379).

Gelingt es nun, als ätiologisches Moment der Asphyxieglykosurie ebenfalls die oben beschriebenen Veränderungen der Nebenniere nachzuweisen, so könnten wir ungezwungen für die ganze Gruppe der oben erwähnten Glykosurien eine einheitliche Ursache annehmen und damit erführe auch das weitere Studium dieser experimentellen Eingriffe eine bedeutende Vereinfachung.

Behufs Beantwortung dieser Frage wurden die weiteren Versuche an Kaninchen ausgeführt, denen in die Trachea eine Canüle eingebunden wurde und bei denen durch zeitweiligen Verschluss der Canüle Asphyxie hervorgerufen wurde. Es kam zu Krämpfen, Harn- und Stuhlentleerung, kurz es zeigten sich alle Symptome der Erstickung. Der Vortheil dieser Versuchsanordnung ist darin gelegen, dass die Asphyxie auf diese Weise bloss durch mechanische Behinderung der Sauerstoffzufuhr ausgelöst wurde, bei Abwesenheit jeder chemisch differenten Substanz und dass sich die Thiere rasch erholen konnten, sobald die Athemwege wieder frei gegeben wurden.

Versuch 19.

Kaninchen 1500 g. 10 Uhr. Exstirpation der linken Nebenniere. Kammerwasser: Spur Reduction. Athmung durch Trachealcanüle.

10 Uhr 30 Min. bis 11 Uhr. 5 Erstickungsanfälle durch vorübergehenden Verschluss der Trachealcanüle ausgelöst.

11 Uhr. Kammerwasser-Reduction: +++.

2 Uhr 30 Min. Abermals 2 Erstickungsanfälle.

3 Uhr. Exstirpation der rechten Nebenniere.

Beide Nebennieren wurden chromirt, der Befund war folgender:

Die linke Nebenniere ist vollständig normal, leuchtend gelbes Mark gegen die Rinde scharf abgegrenzt. Die rechte ist in auffallendster Weise in dem oben beschriebenen Sinne verändert. Die Unterschiede dieser beiden Nebennieren sind schon bei Lupenvergrösserung derart



auffallend, dass es mir der besseren Anschaulichkeit wegen zweckmässig erschien, die Abbildungen dieser beiden Präparate der vorliegenden Mittheilung beizugeben (Fig. 3 und 4 auf Tafel VI). (Vergl. hierzu auch die Anmerkung auf Seite 90.)

Durch diesen Versuch war somit die vollkommene Identität der Kohlenoxyd- und Erstickungsglykosurie erwiesen, soweit wir dafür die Schädigung der Nebennieren als letzte unmittelbare Ursache annehmen.

Die nothwendige Folgerung aus diesen Befunden war die, dass zum Zustandekommen der Erstickungsglykosurie die Nebennieren erforderlich sind, dass sie somit am nebennierenlosen Thiere nicht gelingen darf, ähnlich wie das bereits früher für die Piqûre festgestellt wurde (Kahn). Dieselbe gelingt am nebennierenlosen Thiere nicht, trotz reichlich vorhandenen Glykogens.

Diese Folgerung hat sich, wie die folgenden Versuche ergaben, als richtig erwiesen und damit ist auch eine weitere Bestätigung obiger Befunde gegeben.

Versuch 20.

Kaninchen. 9. 5. 2000 g. Exstirpation der rechten Nebenniere.

19. 5. Exstirpation der linken Nebenniere.

15. 6. 2020 g. 4 Uhr. Linkes Kammerwasser: 0,2 ccm = 0,06 pCt. Zucker. Durch $^3/_4$ Stunden 5malige Vergiftung mit Leuchtgas.

5 Uhr. Rechtes Kammerwasser: in 0,2 ccm ist die Menge der reducirenden Substanz zu gering, um sich quantitativ bestimmen zu lassen.

Versuch 21.

Kaninchen. 23. 3. 8 Wochen alt. 975 g. Exstirpation der rechten Nebenniere.

13. 4. 1170 g. Exstirpation der linken Nebenniere.

16. 6. 1550 g.

17. 6. 10 Uhr 40 Min. Linkes Kammerwasser: 0,1 + 0,2 H_2O. Spur Reduction.

Bis 11 Uhr 40 Min. Achtmalige Leuchtgasvergiftung.

11 Uhr 50 Min. Rechtes Kammerwasser: 0,1 + 0,2 H_2O. Spur Reduction, etwas geringer als im linken. (Vergl. hierzu Versuch 12).

Diese beiden Versuche beweisen somit, dass die sonst bei Kaninchen auftretende Hyperglykämie nach Kohlenoxydvergiftung beim nebennierenlosen Kaninchen vollkommen ausbleibt.

Schliesslich handelt es sich noch um die Feststellung des Angriffspunktes der durch die Asphyxie gesetzten Schädigung.

Es kann selbstverständlich keinem Zweifel unterliegen, dass es sich bei der Piqûre primär um einen centralen Reiz handelt. Das Nichtgelingen der Zuckerstichglykosurie nach beiderseitiger Splanchnicotomie beweist ferner, dass dieser Reiz auf dem Wege des Sympathicus weiter geleitet wird und zwar direct zur Nebenniere. Kahn konnte auch zeigen, dass die linke Nebenniere von der oben beschriebenen Schädigung nach der Piqûre geschützt wird, wenn man vorher den linken Splanchnicus durchschneidet.

Als Angriffspunkt der Asphyxie dagegen finden wir in der eingangs angeführten Eintheilung Pollaks sowohl das Centrum als auch die Peripherie angegeben. Wir haben wohl bereits früher einen Befund mit-



getheilt, der gegen einen peripheren Angriffspunkt spricht, doch bedarf es noch eines sicheren Beweises, dass der charakteristische Befund in den Nebennieren nicht als Folge derjenigen vasomotorischen Störungen und Blutveränderungen auftritt, die für die Erstickung typisch sind. Der Beweis hierfür ist eben dadurch zu erbringen, dass während der Erstickungsanfälle beide Nebennieren in situ belassen werden, die linke jedoch durch linksseitige Splanchnicusdurchschneidung vom Centrum isolirt wird, hinsichtlich der Blutversorgung jedoch keine Aenderung erfährt.

Versuch 22.

Kaninchen, 1700 g. 8 Uhr. Durchschneidung des linken Splanchnicus. Trachealcanüle.

9—10 Uhr. 8 Erstickungsanfälle durch zeitweiligen Verschluss der Canüle.

12 Uhr. 2 Erstickungsanfälle.

Entfernung beider Nebennieren. Chromirung.

Resultat: Die linke Nebenniere, deren Splanchnicus durchschnitten war, ist schön chromirt, zeigt keine Veränderungen gegenüber der Norm. Die rechte ist fast nicht chromirt und zeigt in ausgesprochener Weise das bereits geschilderte Bild. Auch dieser Versuch hat somit für die Asphyxieglykosurie zu denselben Resultaten geführt, zu denen Kahn bei seinen Piqûreversuchen kam: Die linke Nebenniere, die nur vom linken Splanchnicus versorgt wird (Nishi, Kahn) blieb in Folge der Durchschneidung desselben geschützt, während der rechte Splanchnicus den Reiz direct zur rechten Nebenniere leitet und dadurch die geschilderten Veränderungen hervorruft.

Dadurch ist endgiltig bewiesen, dass auch die Asphyxieglykosurie die Folge einer centralen Sympathicusreizung ist[1]).

Ohne zunächst die bisher gewonnenen Resultate näher discutiren zu wollen, können wir doch aus diesen mit Sicherheit den Schluss ziehen, dass durch Asphyxie ein centraler Reiz gesetzt wird, der im Wege der Splanchnici zu den Nebennieren geleitet wird. Als Folge dieses Reizes kommt es zu einem plötzlichen Uebertritt relativ grösserer Mengen von Adrenalin in den Blutkreislauf und dieses Adrenalin ist nun vielleicht mit anderen Momenten der Anlass der Glykosurie und anderer später noch zu besprechender Erscheinungen. Da wir die Asphyxie als das ätiologische Moment zahlreicher beobachteter Glykosurien ansehen müssen, so ergiebt sich daraus, dass diese alle in letzter Linie als Adrenalinglykosurien gedeutet werden können.

Durch die bisher mitgetheilten Befunde hat eine ganze Reihe von Glykosurien hinsichtlich ihrer letzten Ursache eine Verschiebung erfahren. Da wir sie in letzter Linie als Adrenalinglykosurie deuten können, so fällt die Erklärung des Mechanismus dieser Glykosurien mit dem der

1) Im Anschluss an die mitgetheilten Befunde möchte ich noch erwähnen, dass Herr Doc. Dr. Verocay, wie er mir persönlich mittheilte, im hiesigen pathologisch-anatomischen Institute schon öfter die Beobachtung machte, dass sich die Paraganglien neugeborener asphyktischer Kinder nicht chromiren lassen.



Adrenalinglykosurie im engeren Sinne zusammen und wir müssen daher mit weiteren Versuchen jenseits der Nebenniere beginnen. In dem Momente, wo die Nebenniere ihr Adrenalin in den Blutkreislauf abgegeben hat, beginnt jene Phase der glykosurischen Wirkung, die in ganz derselben Weise durch subcutane oder intravenöse Adrenalininjection hervorgerufen werden kann und hier nun können erst die Versuche einsetzen, die zur weiteren Erklärung des Mechanismus dieser Glykosurie dienen können. Es liegt bereits eine Reihe von Untersuchungen vor, die sich mit dem eigentlichen Angriffspunkt des Adrenalins beschäftigen.

Die eingangs erwähnten Arbeiten über eine directe Einflussnahme des Adrenalins auf die saccharificirenden Fermente der Leber kommen hier nicht mehr in Frage, da die daselbst aufgestellten Behauptungen bereits widerlegt wurden. Auf Grund der zahlreichen Untersuchungen Pollak's über diese Frage ergab sich der Schluss, dass das Adrenalin auf die peripheren Endigungen des Sympathicus wirke. Auch Ritzmann (24) schliesst daraus, dass die glykosurische Wirkung der Substanz demselben Mechanismus folgt wie die Blutdruckwirkung, dass der Angriffsort des Adrenalins jene Sympathicusfasern sind, deren centrale Reizung den längst bekannten Effect des Zuckerstiches bewirken.

Während nun aber Pollak als Angriffsort des Adrenalins die peripheren Endigungen des Sympathicus annimmt, behauptet Hirayama (25) auf Grund seiner Beobachtungen, dass Nicotin die Coffein- und Adrenalinglykosurie hemmt, es liege der Angriffspunkt des Adrenalins nicht in den postganglionären Fasern, d. h. peripher. Da nach Pollak's Versuchen durch Splanchnicotomie die Adrenalinglykosurie nicht aufzuheben war, so glaubt Hirayama, dass auch der Adrenalinreiz zur Zuckermobilisirung nicht nur durch die Splanchnici, sondern auch durch andere sympathische Nerven läuft.

Ueber den Angriffspunkt des Adrenalins liegen noch eine ganze Reihe von Arbeiten vor, die sich namentlich mit der Wirkung des Adrenalins auf die Gefässe beschäftigen. Ich verweise diesbezüglich auf die erschöpfende Zusammenstellung bei Biedel (26). Da somit der Angriffspunkt des Adrenalins noch nicht völlig klar ist, so galten meine nächsten Versuche dieser Frage.

Die geeignetste Methodik zur Lösung dieser Fragen ist das Studium der Beeinflussung der betreffenden Wirkung im fördernden und hemmenden Sinne und zwar vorwiegend durch Agentien, deren Angriffspunkt bekannt ist.

II. Hemmung und Förderung der Adrenalin-Wirkung.

Als Maasstab für die Adrenalinwirkung wird neben der Druckwirkung allgemein die Glykosurie gewählt, weil sie am normalen Kaninchen ein stets mit Sicherheit zu erzeugendes Symptom darstellt und bei Einhaltung gewisser Bedingungen auch einen ziemlich constanten Ablauf zeigt, so dass Hemmung und Förderung deutlich zum Ausdruck kommen.

Aus den in der Litteratur bereits niedergelegten Befunden von derartiger Beeinflussung der Adrenalinglykosurie will ich nur einige hervorheben, verweise aber auch hier auf das citirte Werk Biedel's.

Einfluss auf die glykosurische Wirkung des Adrenalins sollen zunächst gewisse Secretionsproducte von Drüsen mit innerer Secretion nehmen: Pankreas (Zuelzer), Schilddrüse (Falta, Rudinger und Eppinger). Dass derartige Hemmungen der Adrenalinglykosurie anders gedeutet werden müssen, als dies ursprünglich geschah, das haben zunächst hinsichtlich des Antagonismus Pankreas-Adrenalin Untersuchungen von v. Fürth und Schwarz (27, 28) bewiesen. Diese Autoren zeigten, dass intraperitoneale Einverleibung von Pankreaspräparaten einen peritonealen Reizzustand setzt, der, ohne die Ausscheidung der Harnflüssigkeit wesentlich zu beeinflussen, dennoch derartige Störungen der secretorischen Nierenthätigkeit hervorruft, dass die Ausscheidung der gelösten Bestandtheile des Harns erheblich abnimmt. Da jedoch ein solcher peritonealer Reizzustand auch durch Injection von Terpentinlöl oder Aleuronat herbeigeführt werden kann und dieser gleichfalls die Adrenalinglykosurie hemmt, so folgt daraus, dass es sich hier nicht um eine specifische Hemmung, sondern um eine zufällige Begleiterscheinung handelt.

Hinsichtlich des Antagonismus Schildrüse - Nebenniere fand Ritzmann (l. c.), dass die Beeinträchtigung der Adrenalinwirkung ganz parallel geht mit der Entwicklung der charakteristischen acuten Exstirpationsfolgen. Sie hängt nicht zusammen mit dem Fehlen der Schilddrüse überhaupt oder einem Ausfall durch die Exstirpation, sondern wahrscheinlich mit einer Zustandsänderung, wie sie im Verlaufe der Anpassung des Organismus an das Fehlen dieses Organs sich entwickelt; denn nach Abklingen dieser acuten Erscheinungen wird das Adrenalin wieder wirksam.

Für diese Anschauung sprechen auch die Versuche von Pick und Pineles. Sie fanden, dass bei Kaninchen trotz Schilddrüsenexstirpation die Adrenalinwirkung fortbesteht.

Schliesslich kam auch Underhill (30) zu ähnlichen Resultaten: Adrenalin in Dosen von 1 mg pro kg Körpergewicht, Hunden injicirt, welchen die Thyreoidea unter Erhaltung der Glandul. parathyreoid. exstirpirt war, führt zu mehr minder starker Glykosurie.

Von weiteren Stoffen, die die Adrenalinglykosurie beeinflussen, ist das Cocain zu erwähnen, welches nach Fröhlich nnd Löwi (29) in an und für sich unwirksamen Dosen in hohem Maase die Adrenalinwirkung steigert und zwar nach Intensität und Dauer. Festgestellt wurde diess für die Wirkung auf Blutgefässe, Harnblase und Auge.

Mit Rücksicht auf das Ziel unserer Untersuchungen Aufschluss über den Angriffspunkt des Adrenalins zu finden, prüften wir nicht wahllos die Mittel auf ihre fördernde oder hemmende Wirkung, sondern gingen dabei nach ganz bestimmten Gesichtspunkten vor. Es kamen in erster Linie jene Mittel in Betracht, welche durch ihre Beeinflussung der Vasomotorencentra und Gehirngefässe bekannt sind, so gewisse Substanzen aus der Gruppe der Narcotica und Antipyretica.

Die Beeinflussung der Adrenalinwirkung durch die Narkose erregt schon aus dem Grunde Interesse, weil bekanntlich die Piqûre am narkotisirten Thiere nicht gelingt.



Diese Angabe stammt von **Eckhard** (31), welcher fand, dass die nach der Piqûre oder nach Verletzung des Wurmes auftretende Zuckerausscheidung durch gleichzeitige Chloralnarkose gehemmt wird. Desgleichen fand er eine Hemmung der Kohlenoxydglykosurie durch dieses Narkoticum beim Kaninchen, nicht aber beim Hunde.

Nach unseren jetzigen Kenntnissen vom Wesen der Piqûre müssen wir hinsichtlich der hemmenden Wirkung des Chloralhydrats zwei Phasen unterscheiden: Es kann das Narkoticum hemmend auf die Reizleitung wirken, die vom Boden des IV. Ventrikels zur Nebenniere geht, es können aber auch jenseits der Nebenniere jene Organe verändert werden, die durch das freiwerdende Adrenalin in einen Erregungszustand kommen.

Ist das letztere der Fall, so wäre damit auch ein directer Antagonist des Adrenalins gegeben.

Um zu entscheiden, welche von den beiden Phasen durch das Narkoticum in Mitleidenschaft gezogen wurde, müssen wir nach dem Zuckerstich die Nebennieren untersuchen; denn ist die Reizleitung zur Nebenniere aufgehoben, dann werden wir nach dem Zuckerstich nicht die charakteristischen Veränderungen in der Nebenniere finden; sind diese jedoch vorhanden, dann dürfen wir wohl annehmen, dass die Hemmung jenseits der Nebenniere liegen muss.

Ich führe zunächst einen derartigen Versuch an:

Versuch 23.

Kaninchen, 1550 g. 5 Uhr 45 Min. 1 g Chloralhydrat in 10 ccm H_2O subcutan injicirt.

6 Uhr 45 Min. Zuckerstich in tiefer Narkose. Harn reducirt nicht.

7 Uhr 45 Min. Im Harn Spur Reduction (Urochloralsäure!).

8 Uhr 15 Min. dito.

10 Uhr 15 Min. Das Thier ist aus der Narkose erwacht; Harn reducirt nicht.

7 Uhr früh des nächsten Tages: Das Thier ist relativ munter; Harn reducirt nicht.

Versuch 24.

Kaninchen, 1800 g. 10 Uhr 30 Min. 1 g, Chloralhydrat subcutan.

10 Uhr 45 Min. Harn reducirt nicht; Kammerwasser: Reduction schwach +.

11 Uhr. Exstirpation der linken Nebenniere in tiefer Narkose.

11 Uhr 20 Min. Zuckerstich (beiderseitig) in tiefer Narkose.

1 Uhr 20 Min. ca. 1 ccm Harn Spur: Reduction.

3 Uhr 20 Min. 8 ccm Harn: Reduction ++ Kammerwasser: Reduction deutlich +.

3 Uhr 30 Min. Exstirpation der rechten Nebenniere.

Die beiden Nebennieren wurden in der gewöhnlichen Weise mit Kaliumbichromat behandelt. Die linke Nebenniere, die exstirpirt worden war, nachdem sich das Thier bereits längere Zeit in tiefer Narkose befunden hatte, zeigte vollkommen normale Verhältnisse hinsichtlich Chromirung und histologischem Verhalten; die rechte Nebenniere, die nach dem Zuckerstich entfernt wurde, war schlecht chromirt und auch sonst in der charakteristischen Weise verändert.

Zu diesem Versuche ist Folgendes zu bemerken:

Zunächst zeigte sich, dass selbst die tiefe Chloralnarkose auf die Chromirbarkeit der Nebennieren keinen Einfluss genommen hat.



Schur und Wiesel (32) haben nämlich behauptet, dass längerdauernde Narkosen mit Aether, Chloroform oder Billrothmischung eine Abnahme bzw. ein Verschwinden des Adrenalins und der Chromirbarkeit der Marksubstanz bedingen.

Wie aus dem obigen Versuche hervorgeht, gilt dies nicht für die Chloralnarkose, und Kahn (33) konnte auch bei Aether- und Chloroformnarkosen die Angaben von Schur und Wiesel nicht bestätigen. Jedenfalls wird die bereits oben angeführte Thatsache zu berücksichtigen sein, dass häufig Aether und Chloroform zu Hyperglykämie und Glykosurie führen kann und wie als wahrscheinlich angenommen wird, in Folge von Sauerstoffmangel. Es muss daher auf Grund unserer jetzigen Erfahrungen über die Asphyxieglykosurie die Möglichkeit zugegeben werden, dass unter solchen Bedingungen auch eine Abnahme der Chromirbarkeit der Nebennieren auftreten kann und dass vielleicht auch derartige quantitative Unterschiede die Ursache für die widersprechenden Resultate von Schur und Wiesel einerseits und Kahn andererseits darstellen.

Weiter geht aus dem angeführten Versuche 23 hervor, dass es thatsächlich in der Chloralnarkose nicht gelungen ist, die Piqûre mit Erfolg auszuführen.

Im Versuch 24 dagegen ist nach beiderseitigem Zuckerstich Zucker im Harn aufgetreten, die Zuckerausscheidung wich jedoch ganz bedeutend von der Norm ab. Während nach einer normal gelungenen Piqûre bereits nach 30, höchstens 45 Minuten die Zuckerausscheidung einsetzt und sich mehrere Stunden auf gleicher Höhe hält, sehen wir hier erst nach 2 Stunden eine Spur Zucker im Harn auftreten und selbst nach $4^1/_2$ Stunden steht die Zuckerausscheidung noch weit hinter der sonst üblichen zurück.

Es hat also die Chloralnarkose im ersteren Falle die Zuckerausscheidung vollkommen gehemmt, im zweiten Falle ganz bedeutend verzögert.

Nun haben aber die Untersuchungen der Nebennieren vor und nach dem Zuckerstich ergeben, dass trotz dieser Verzögerung die geschilderten Veränderungen aufgetreten sind und gemäss den oben gemachten Auseinandersetzungen sind wir daher berechtigt, anzunehmen, dass die hemmenden Wirkungen des Narcoticums jenseits der Nebenniere liegen müssen, dass wir es daher auch als einen Antagonisten der Adrenalinglykosurie ansehen dürfen. In dieser Richtung wurden noch die folgenden Versuche ausgeführt.

Paraldehydversuch. Ich will es gleich vorweg nehmen, dass dieser erste Versuch zu dem entgegengesetzten Resultat geführt hat, als es nach dem Piqûreversuche mit Chloralhydrat erwartet wurde. Es wurde daher weiter an einer Serie von 3 ungefähr gleich schweren Thieren eines Wurfes, die gleich gefüttert waren und sich auch sonst unter gleichen Bedingungen befanden, die Adrenalinglykosurie studirt und zwar an einem direct nach Adrenalininjection, an einem das mit Paraldehyd und schliesslich an einem dritten, das mit Chloralhydrat vorbehandelt war.

7*



Ich lasse die Protokolle für diese Versuche nun folgen:

Versuch 25.

Kaninchen, 2000 g. 11 Uhr 3 ccm Paraldehyd in 40 H_2O per os.

11 Uhr 15 Min. Das Thier liegt in leichtem Schlaf, aus welchem es bei jeder geringen Reizung erwacht.

11 Uhr 30 Min. 0,003 g Adrenalin subcutan. Während der Injection erwacht das Thier, fällt nachher wieder in Schlaf.

12 Uhr. Harn reducirt +.

12 Uhr 30 Min. Reichlich Harn; reducirt +++.

1 Uhr. Starke Polyurie; reducirt +++.

3 „ „ „ „ +++.

5 „ „ „ „ +++.

6 „ „ „ „ +++.

7 „ „ „ „ ++.

Versuch abgebrochen.

Versuch 26a.

Kaninchen, 2200 g. 11 Uhr 30 Min. 0,003 g Adrenalin subcutan.

Bis 4 Uhr 50 ccm Harn	3,96 g Zucker
„ 8 „	1,47 g „
In toto . .	5,43 g Zucker.

Versuch 26b.

Kaninchen, 2000 g. 9 Uhr 30 Min. 3 ccm Paraldehyd in 40 H_2O per os.

10 Uhr 30 Min. 0,003 g Adrenalin subcutan. Das Thier schläft. Reflexe erhalten. Um 2 Uhr ist das Thier bereits erwacht und munter im Käfig.

Bis 4 Uhr 130 ccm Harn	7,53 g Zucker
„ 8 „	1,25 g „
	8,78 g Zucker.

Versuch 26c.

Kaninchen, 2020 g. 9 Uhr 30 Min. 1 g Chloralhydrat subcutan in 10 H_2O.

10 Uhr 30 Min. Tiefe Narkose. Harn reducirt nicht.

Bis 2 Uhr wenig Harn. Das Thier ist erwacht.

Bis 4 Uhr in toto 75 ccm Harn	2,86 g Zucker
„ 8 „	0,39 g „
	3,25 g Zucker.

Zu bemerken ist, dass die Zuckerbestimmung, ebenso wie in den anderen Fällen, nach Bang erfolgte, dass also, da sich im Harn nach der Chloralnarkose auch Urochloralsäure befindet, die Zuckermenge in diesem Falle folglich noch um etwas geringer ist, als durch die Reduction angegeben wird.

Auf Grund dieser Versuche war anzunehmen, dass zwischen Paraldehyd und Chloralhydrat hinsichtlich des Einflusses auf die Adrenalinglykosurie ein Unterschied bestehe. Es ist aus früheren Untersuchungen bekannt, dass es während der Chloralhydratnarkose zur Blutdrucksenkung kommt, während dies bei der Paraldehydnarkose nicht der Fall ist.

Dass Paraldehyd allein gelegentlich zu Zuckerausscheidung führen kann, hat Ritzmann (l. c.) hervorgehoben. Doch habe ich mich selbst überzeugt, dass nach den von mir an Kaninchen verabreichten Dosen niemals Zucker im Harn auftrat, die Förderung der Adrenalinwirkung somit auch hier durch eine an sich hinsichtlich der Zuckerausscheidung



unwirksame Dosis bewirkt wurde. Nun haben mich aber weitere Versuche gelehrt, dass grössere Mengen von Paraldehyd ebenfalls tiefe Narkosen bewirken und dass sich dann auch hinsichtlich der Beeinflussung der Adrenalinglykosurie der Paraldehyd ebenso verhält wie das Chloralhydrat. Diesen Beweis konnte ich öfter an Kaninchen erbringen, denen ich Adrenalin subcutan gab, er kam aber ebenso deutlich bei der Piqûre zum Ausdruck, wie die folgenden 2 Versuche zeigen.

Versuch 27.

Kaninchen, 1100 g. 10 Uhr 1,5 ccm Paraldehyd per os in 30 H_2O.
10 Uhr 15 Min. Das Thier schläft.
10 „ 30 „ Vollständige Narkose, keine Reflexe, Piqûre, Harn reducirt nicht.
11 „ Reduction 0.
11 „ 15 „ Wenig Harn. Spur Reduction.
11 „ 30 „ „ „ „ „
Bis 12 Uhr 25 Min. wenig Harn. Die Reduction hat deutlich zugenommen.

Versuch 28.

Kaninchen, 1000 g. 10 Uhr 10 Min. 0,5 ccm Paraldehyd per os.
11 Uhr 25 Min. Piqûre. Keine Narkose. Harn reducirt nicht.
11 „ 40 „ Reduction 0.
11 „ 50 „ Spur Reduction.
12 „ „ +.
12 „ 10 „ „ ++.
12 „ 20 „ „ +++.
12 „ 30 „ „ +++.
Versuch abgebrochen.

Aus diesen Versuchen geht somit hervor, dass wir in der Narkose zwei Stadien unterscheiden müssen: erst erfolgt eine Reizung derjenigen nervösen Endorgane, die auch vom Adrenalin getroffen werden und in diesem Stadium combiniren sich die beiden Reize und bedingen eine Steigerung der Adrenalinwirkung, grössere Dosen des Narcoticums dagegen — und dies ist stets in tieferer Narkose der Fall — lähmen dieselben und dadurch wird naturgemäss die Anspruchsfähigkeit dieser nervösen Elemente für das Adrenalin herabgesetzt, so dass es zur Hemmung, oder selbst zur vollständigen Aufhebung der Adrenalinwirkung kommen kann. Dieser Schluss scheint uns auf Grund der obigen Versuche nahe liegend, dass aber thatsächlich der Splanchnicus einem derartigen Einfluss des Narcoticums unterliegt, musste erst experimentell belegt werden. Dazu dient der folgende Versuch.

Versuch 29.

Kaninchen, 2600 g. Carotis mit dem Hg-Manometer des Kymographions verbunden.

5 Uhr 45 Min. Der linke Splanchnicus wird unterhalb des Zwerchfells durchschnitten und auf eine versenkbare Elektrode gelegt[1]).

1) Es wurden solche Elektroden benützt, wie sie Kahn (l. c. 13) beschrieben hat. Dieselben haben den Vortheil, dass der Nerv auf den Platinelektroden fixirt werden kann; ausserdem werden andere Organe nicht in Mitleidenschaft gezogen, da in Folge der Isolirung der Elektroden Stromschleifen vermieden sind.

Die Erregbarkeit des Splanchnicus, an der Blutsteigerung gemessen, wird dann normaler Weise sowie in den einzelnen Stadien der Narkose geprüft. Das Resultat des Versuches ist aus der folgenden Tabelle ersichtlich.

Tabelle I.

Zeit	Dauer der Reizung in Secunden	Rollen-abstand	Blutdruck in Millimeter	Zunahme des Blutdrucks in Millimeter
6 Uhr 0 Min. 0 Sec.	—	—	40	—
6 „ 2 „ 30 „	—	—	45	—
6 „ 2 „ 36 „ bis				
6 „ 2 „ 43 „	7	25	—	—
6 „ 2 „ 45 „	—	—	69	24
6 „ 2 „ 50 „	—	—	60	—
6 „ 3 „ 10 „	—	—	54	—
6 „ 3 „ 17 „ bis				
6 „ 3 „ 22 „	5	25	—	—
6 „ 3 „ 24 „	—	—	70	16
6 „ 3 „ 40 „	—	—	60	—
6 „ 4 „ 5 „ bis				
6 „ 4 „ 11 „	6	20	—	—
6 „ 4 „ 12 „	—	—	76	16
6 „ 4 „ 20 „	—	—	64	—
6 „ 10 „ 0 „	—	—	55	Inj. subc. 1 g Chloral-hydrat
6 „ 10 „ 40 „	—	50	—	—
6 „ 10 „ 43 „ bis				
6 „ 10 „ 49 „	6	20	—	—
6 „ 10 „ 51 „	—	—	72	22
6 „ 11 „ 0 „	—	—	60	—
6 „ 15 „ 0 „	—	—	44	—
6 „ 15 „ 15 „ bis				
6 „ 15 „ 20 „	5	20	—	—
6 „ 15 „ 22 „	—	—	70	26
6 „ 15 „ 32 „	—	—	53	beginnende Narkose
6 „ 20 „ 0 „	—	—	56	—
6 „ 20 „ 23 „ bis				
6 „ 20 „ 34 „	11	20	—	—
6 „ 20 „ 36 „	—	—	64	8
6 „ 25 „ 0 „	—	—	30	—
6 „ 25 „ 5 „ bis				
6 „ 25 „ 14 „	9	20	—	—
6 „ 25 „ 20 „	—	—	40	10
6 „ 26 „ 0 „	—	—	32	Inj. subc. 1 g Chloral-hydrat
6 „ 34 „ 0 „	—	—	16	—
6 „ 35 „ 5 „ bis				
6 „ 35 „ 15 „	10	25	—	—
6 „ 36 „ 18 „	—	—	24	8
6 „ 36 „ 46 „	—	—	20	—
6 „ 36 „ 47 „ bis				
6 „ 36 „ 57 „	10	10	—	—
6 „ 36 „ 59 „	—	—	44	24
6 „ 42 „ 0 „	—	—	36	—
6 „ 42 „ 10 „ bis				
6 „ 42 „ 20 „	20	5	—	—
6 „ 42 „ 22 „	—	—	48	12

Daraus geht in Uebereinstimmung mit den oben mitgetheilten Befunden hervor, dass im Anfangsstadium der Narkose die Erregbarkeit des Splanchnicus eine erhöhte ist, in tiefer Narkose dagegen allmählich abnimmt.



Eine Förderung der Adrenalinglykosurie war ferner auch bei leichter Narkose mit Magnesiumsulfat zu constatiren.

Diese Befunde, dass gewisse Schlafmittel die Adrenalinglykosurie fördern, stehen im Einklange mit einer jüngst von Underhill (34) mitgetheilten Beobachtung, dass Kaninchen, die unter dem Einflusse von Urethan stehen, schon nach geringen Adrenalindosen nach intravenöser Injection Glykosurie bekommen, während dieselbe Adrenalinmenge allein wirkungslos bleibt.

Wir haben somit aus diesen Versuchen einen weiteren unterstützenden Anhaltspunkt gewonnen, dass Adrenalin auf die sympathischen Nerven wirkt.

Aus der Gruppe der Antipyretica wurden geprüft: salicylsaures Natron, Antipyrin, Chinin, ferner Coffein.

1. Salicylsäure.

Versuch 30.

a) Kaninchen, 1420 g.

11 Uhr 30 Min. 0,002 g Adrenalin subcutan,
bis 3 Uhr 30 Min. 45 ccm Harn . . . . 2,46 g Zucker,
bis 9 Uhr vorm. des nächsten Tages 20 ccm Harn 0,28 g „
2,68 g Zucker.

b) Kaninchen, 1470 g.

11 Uhr 10 Min. 1 g Salicylsäure als Natronsalz subcutan,
11 Uhr 30 Min. 0,002 g Adrenalin subcutan,
bis 3 Uhr 30 Min. 52 ccm Harn . . . . 0,20 g Zucker,
bis 9 Uhr vorm. des nächsten Tages 38 ccm Harn 0,28 g „
0,48 g Zucker.

Versuch 31.

a) Kaninchen, 1540 g.

12 Uhr 0,002 g Adrenalin subcutan,
bis 4 Uhr 60 ccm Harn . . . . 2,33 g Zucker.

b) Kaninchen, 1570 g.

10 Uhr 30 Min. 1 g Salicylsäure als Natronsalz subcutan,
12 Uhr 0,002 g Adrenalin subcutan,
bis 4 Uhr 60 ccm Harn . . . . 1,09 g Zucker.

Versuch 32.

a) Kaninchen, 1400 g.

11 Uhr 0,002 g Adrenalin subcutan,
bis 5 Uhr 20 ccm Harn . . . . 1,02 g Zucker.

b) Kaninchen, 1470 g.

10 Uhr 30 Min. 0,5 g Salicylsäure als Natronsalz,
11 Uhr 30 Min. 0,002 g Adrenalin subcutan,
bis 5 Uhr 45 ccm Harn . . . . 1,05 g Zucker.



Versuch 33.

a) Kaninchen, 1470 g.

11 Uhr 0,0015 g Adrenalin subcutan,
bis 4 Uhr 50 ccm Harn . . . . 1,5 g Zucker.

b) Kaninchen, 1420 g.

9 Uhr 30 Min. 1 g Salicylsäure als Natronsalz subcutan,
11 Uhr 10 Min. 0,0015 g Adrenalin subcutan,
bis 4 Uhr 45 ccm Harn . . . . kein Zucker.
Das Thier ist moribund.

c) Kaninchen, 1320 g.

9 Uhr 30 Min. 1 g Salicylsäure als Natronsalz per os,
11 Uhr 0,0015 g Adrenalin subcutan,
bis 4 Uhr 20 ccm Harn . . . . 0,28 g Zucker.
Das Thier ist moribund.

d) Kaninchen, 1450 g.

9 Uhr 30 Min. 1 g Natrium benzoicum per os,
11 Uhr 0,0015 g Adrenalin subcutan,
bis 4 Uhr 35 ccm Harn . . . . 0,62 g Zucker.

Die Versuche mit Salicylsäure zeigen, dass eine bestimmte Menge der Substanz im Stande ist, die Adrenalinglykosurie zu hemmen. Dabei muss aber auch die Zeit der vorherigen Verabreichung berücksichtigt werden. Aenderungen dieser Factoren hatten auch oft Aenderungen der Resultate zur Folge.

2. Antipyrin.

Versuch 34.

a) Der Versuch wurde gleichzeitig mit dem Versuch 31 ausgeführt, sodass das Kaninchen 31a auch für diesen Versuch als Controlthier dient.

b) Kaninchen, 1700 g.

10 Uhr 30 Min. 1 g Antipyrin per os,
12 Uhr 2 mg Adrenalin subcutan,
bis 4 Uhr 25 ccm Harn . . . . 0,39 g Zucker.

Versuch 35.

a) Kaninchen, 1200 g.

10 Uhr 30 Min. 0,002 g Adrenalin subcutan,
bis 3 Uhr 45 ccm Harn . . . . 2,81 g Zucker.

b) Kaninchen, 1500 g.

10 Uhr 1 g Antipyrin per os,
11 Uhr 0,002 g Adrenalin subcutan,
bis 3 Uhr 53 ccm Harn . . . . 1,39 g Zucker.

3. Chinin.

Versuch 36.

Kaninchen, 1220 g.

4 Uhr 0,5 g Chinin per os, 0,002 g Adrenalin subcutan,
bis 7 Uhr 8 ccm Harn . . . . 0,26 g Zucker.
Nächsten Tag 10 Uhr vorm. ist das Thier moribund.
In der Blase 20 ccm Harn . . . . 0,44 g Zucker.



Versuch 37.

Kaninchen, 1240 g.

4 Uhr 0,5 g Chinin. pur. per os,
5 Uhr 0,002 g Adrenalin,
bis $^1/_2$8 Uhr 9 ccm Harn . . . . 0,52 g Zucker.
Nächsten Tag 10 Uhr vorm. 30 ccm Harn . . . 1,41 g „

Die hemmende Wirkung von salicylsaurem und benzoesaurem Natron, Antipyrin und Chinin geht aus den angeführten Versuchen deutlich hervor. Zu berücksichtigen ist vor Allem, dass die angewandten Dosen der Antipyretica schon relativ hoch sind und gewiss schon als toxisch angesehen werden müssen. Das, was wir über die pharmakologische Wirkung dieser Substanzen in diesem Stadium wissen, ist, dass sie fast durchwegs zur Blutdrucksenkung führen, während z. B. kleine Dosen des Antipyrins den Blutdruck unbeeinflusst lassen. Diese Blutdrucksenkung ist die Folge von Gefässerweiterung und Blutüberfüllung der Unterleibsorgane, und es ist wohl gestattet, dies Alles als die Folge der Vasomotorenlähmung des Splanchnicusgebietes anzusehen, also wiederum jener Fasern, die durch das Adrenalin in Erregungszustand versetzt werden. Wir haben es hier demnach vielleicht mit direkt antagonistisch wirkenden Substanzen zu thun.

Ich habe mich, um einem naheliegenden Einwand zu begegnen, auch davon überzeugt, dass durch das Salicylat die Leber hinsichtlich ihres Glykogengehaltes oder hinsichtlich der Wirkungsweise der Diastase unbeeinflusst blieb.

Dass die Wirkung der eben angeführten Substanzen eine specifische Nervenwirkung ist und nicht eine Hemmung, bedingt durch irgendwelche Nebenerscheinungen, das beweisen in eindeutiger Weise die folgenden Versuche mit Weinsäure:

Von der Weinsäure ist durch die Untersuchungen von Baer und Blum (35) bekannt, dass sie im Stande ist, die Zuckerausscheidung beim Phlorizindiabetes zu hemmen. Gerade dieses Moment spricht dafür, dass es sich hier um eine Beeinflussung der Nierenfunction handelt, es war daher auch von Interesse, zu erfahren, wie sich Weinsäure gegenüber der Adrenalinglykosurie verhält. Gleichzeitig mit der Weinsäure wurde auch Natrium bicarbonicum und phthalsaures Natron geprüft.

Versuch 38.

a) Kaninchen, 900 g.

1 Uhr 0,001 g Adrenalin subcutan.
Bis 5 Uhr 30 ccm Harn . . . . 0,53 g Zucker.

b) Kaninchen, 970 g.

12 Uhr 1 g phthalsaures Natron per os.
1 Uhr 0,001 g Adrenalin subcutan.
Bis 5 Uhr 15 ccm Harn . . . . 0,55 g Zucker.

c) Kaninchen, 920 g.

12 Uhr 1 g weinsaures Natron per os.
1 Uhr 0,001 g Adrenalin subcutan.
Bis 5 Uhr 25 ccm Harn . . . . 0,06 g Zucker.



d) Kaninchen, 1150 g.

7 Uhr 1 g Natrium bicarbonicum per os.
8 Uhr 0,001 g Adrenalin subcutan.
Bis 8 Uhr früh des nächsten Tages 55 ccm Harn . 0,96 g Zucker.

Es hat sich somit auch hier eine Hemmung der Zuckerausscheidung unter dem Einflusse der Weinsäure ergeben, während phthalsaures Natron sowie Natrium bicarbonicum wirkungslos blieben. Die bereits geäusserte Vermuthung, dass es sich hier um eine blosse Hemmung der Ausscheidung handelt, nicht aber um eine Hemmung des Glykogenabbaues, das beweisen die folgenden Versuche:

Es wurde mehreren Kaninchen Traubenzucker intravenös injicirt, und zwar in solchen Mengen, dass alimentäre Glykosurie auftreten musste. Eines der Thiere wurde mit weinsaurem, ein anderes mit salicylsaurem Natron vorbehandelt.

Versuch 40.

a) Kaninchen, 1550 g.

11 Uhr 25 ccm einer 4proc. Traubenzuckerlösung intravenös.
Bis 4 Uhr 30 Min. 25 ccm Harn . . . . 0,12 g Zucker.

b) Kaninchen, 1390 g.

10 Uhr 1 g salicylsaures Natron per os.
11 Uhr 35 ccm einer 4proc. Traubenzuckerlösung intravenös.
Bis Uhr 30 Min. 60 ccm Harn . . . . 0,27 g Zucker.

c) Kaninchen, 1370 g.

10 Uhr 1 g weinsaures Natron per os.
11 Uhr 25 ccm einer 4proc. Traubenzuckerlösung intravenös.
Bis 4 Uhr 30 Min. 25 ccm Harn . . . . 0,05 g Zucker.

Versuch 41.

a) Kaninchen, 1120 g.

10 Uhr 30 ccm 5proc. Traubenzuckerlösung intravonös.
Bis 3 Uhr 28 ccm Harn . . . . 0,32 g Zucker.

b) Kaninchen, 1150 g.

9 Uhr 30 Min. 1 g salicylsaures Natron per os.
10 Uhr 30 Min. 30 ccm 5proc. Traubenzuckerlösung intravenös.
Bis 3 Uhr 50 ccm Harn . . . . 0,45 g Zucker.

c) Kaninchen, 1120 g.

9 Uhr 30 Min. 1 g weinsaures Natron per os.
10 Uhr 30 Min. 30 ccm 5proc. Traubenzuckerlösung intravenös.
Bis 3 Uhr 20 Min. 15 ccm Harn . . . . 0,09 g Zucker.

Es verhindert somit Salicylsäure die Ausscheidung des Traubenzuckers bei Hyperglykämie nicht, wohl aber Weinsäure, und damit ist der principielle Unterschied zwischen diesen Hemmungen bei der Adrenalinglykosurie gegeben.

Die Gesetzmässigkeit der Beeinflussung der Adrenalinglykosurie kommt ebenso wie durch lähmende Stoffe (Hemmung) durch die erregenden zum Ausdruck und hier tritt dann eine deutliche Verstärkung der Adrenalinwirkung ein. Als ein hierher gehöriges Mittel haben wir be-



reits das Cocain kennen gelernt, das nach den mitgetheilten Befunden von Fröhlich und Löwi schon in solchen Dosen die Adrenalinwirkung steigert, die an und für sich wirkungslos sind.

Gleiche Verhältnisse fand ich beim Coffein. Vom Coffein wissen wir, dass es selbst durch centrale Reizung des Sympathicus Glykosurie hervorrufen kann, und dass das Auftreten dieser Glykosurie an das Intactsein der Splanchnici geknüpft ist. Es war daher anzunehmen, dass sich auch Adrenalin und Coffein in ihrer Wirkung verstärken müssen und das bestätigen auch die folgenden Versuche.

Versuch 42.

a) Kaninchen, 1200 g.

10 Uhr 30 Min. 0,002 g Adrenalin subcutan.
Bis 3 Uhr 45 ccm Harn . . . . 2,80 g Zucker.

b) Kaninchen, 1400 g.

10 Uhr 5 ccm einer 5proc. Coffeinlösung subcutan.
Bis 3 Uhr 18 ccm Harn . . . . kein Zucker.

c) Kaninchen, 1520 g.

10 Uhr 5 ccm einer 5proc. Coffeinlösung subcutan.
10 Uhr 30 Min. 0,002 g Adrenalin subcutan.
Bis 3 Uhr 120 ccm Harn . . . . 4,44 g Zucker.

Recht merkwürdig gestaltete sich ein weiterer Versuch, bei dem jedoch eine grosse, selbst schon stark wirksame Dosis Coffein gegeben wurde.

Versuch 43.

a) Kaninchen, 1540 g.

12 Uhr 0,002 g Adrenalin subcutan.
Bis 4 Uhr 60 ccm Harn . . . . 2,33 g Zucker.

b) Kaninchen, 1520 g.

10 Uhr 30 Min. 5 ccm einer 10proc. Coffeinlösung subcutan.
Bis 4 Uhr 40 ccm Harn . . . . 0,90 g Zucker.

c) Kaninchen, 1600 g.

10 Uhr 30 Min. 5 ccm einer 10proc. Coffeinlösung subcutan.
12 Uhr 0,002 g Adrenalin subcutan.
Bis 4 Uhr 20 ccm Harn . . . . 1,03 Zucker.
Um 8 Uhr stirbt das Thier.

Dieses Resultat ist wohl nur so zu deuten, dass es in Folge der übermässigen Erregung des Sympathicus, die auch zur Glykosurie führte, schliesslich zu einer Lähmung der Endorgane kam, so dass diese für das $1^1/_2$ Stunden später injicirte Adrenalin nicht mehr anspruchsfähig waren und wir sehen deshalb bei beiden Coffeinthieren die gleiche Zuckerausscheidung, trotzdem das eine noch Adrenalin in solcher Dosis bekommen hatte, dass durch dieses allein eine doppelt so starke Glykosurie hätte ausgelöst werden sollen.

Dass es sich um eine Lähmung der Endorgane handelt, dies erscheint nach den bereits angeführten Versuchen Pollak's wahrscheinlich. Entgegen dieser Anschauung stehen jedoch die Versuche Hirayama's über Adrenalin- und Nikotinwirkung.

Da die Beurtheilung des Angriffspunktes des Adrenalins von principieller Bedeutung ist und wir für derartige Beurtheilungen kein besseres Mittel besitzen, als das Nikotin, so habe ich die Versuche Hirayama's einer Nachprüfung unterzogen und mich ganz an die von ihm angegebenen Dosen gehalten.

Ich lasse die diesbezüglichen Protokolle folgen:

Versuch 44.

Kaninchen, 1570 g.

11 Uhr 30 Min. 1,2 ccm einer 1 proc. Nikotinlösung subcutan + 0,002 g Adrenalin.
Bis 3 Uhr 30 Min. 20 ccm Harn.
Bis 9 Uhr vorm. des nächsten Tages 40 ccm Harn, 1,78 g Zucker.

Versuch 45.

Kaninchen, 1300 g.

6 Uhr 30 Min. 1,5 ccm einer 1 proc. Nikotinlösung subcutan, gleichzeitig 0,001 g Adrenalin intraperitoneal.
Bis 9 Uhr vorm. des nächsten Tages 35 ccm Harn. 0,66 g Zucker.

Die Resultate dieser Versuche sind somit von denen Hirayama's wesentlich verschieden. Es ist nicht ausgeschlossen, dass dessen negative Befunde auch dadurch bedingt sind, dass er seine Injectionen glykogenarmen Thieren machte, denn er überzeugte sich fast immer vorher an den Versuchsthieren, ob die Adrenalin- oder Coffeininjection zur Glykosurie führt, und obwohl er erst einige Tage später die zweite Injection machte, so haben wir doch keinen Anhaltspunkt dafür, dass die Thiere wieder im Besitze derjenigen Glykogenmenge waren, die zum Gelingen der Glykosurie nothwendig ist. Dass auch bei seinen Versuchen eine Hyperglykämie eingetreten ist, ist höchstwahrscheinlich, doch fehlen in den Protokollen Hirayama's diesbezügliche Angaben.

Auch die Discussion der Befunde dieses II. Theiles meiner Untersuchungen will ich später zusammenfassend behandeln; hier seien nur die Schlussergebnisse erwähnt:

Durch eine Reihe von Substanzen, welche lähmend auf den Sympathicus wirken, lässt sich die Adrenalinglykosurie hemmend beeinflussen; durch Stoffe, die den Sympathicus erregen, wird die Zuckerausscheidung gesteigert; da sich ein Antagonismus zwischen Adrenalin und Nikotin nicht bestätigen lässt, so ist auf Grund zahlreicher bereits bekannter Thatsachen der Schluss gerechtfertigt, dass das Adrenalin auf die peripheren Endigungen des Sympathicus wirkt.

III. Experimentelles und Theoretisches über den Mechanismus der Adrenalinwirkung bezw. über den Reizzustand des Sympathicus.

Wir begannen unsere Untersuchungen ausgehend von der Voraussetzung, dass unter dem Einfluss des Adrenalins jene Factoren in ihrer Function gesteigert werden müssen, welche den Abbau des Glykogens zu Zucker bewirken, also vor allem das diastatische Ferment der Leber.



Während wir auf Grund unserer früheren Untersuchungen schon sagen konnten, dass eine directe Einwirkung des Adrenalins auf Fermente nicht besteht, können wir nunmehr diese Frage dahin positiv beantworten, dass seine Wirkung in vivo nur unter Vermittlung nervöser Elemente zustandekommen kann. Infolgedessen finden wir es jetzt auch begreiflich, dass wir bei Fermentstudien, die wir mit Organpulvern ausführen, einen fördernden Einfluss des Adrenalins auf den Glykogenabbau nicht feststellen können.

Da beim Kaninchen die Erregbarkeit des Nerven auch nach seiner Loslösung vom Centrum wenigstens einige Stunden erhalten bleibt, so habe ich es versucht festzustellen, ob ein Einfluss des Adrenalins auf das ganze überlebende Organ zu beobachten ist. Zu diesem Zwecke habe ich Kaninchenlebern rasch nach dem Tode in einem hierzu sehr geeigneten Durchspülungsapparate durchspült. Die Thiere wurden verblutet, die Lebern in situ überall abgebunden und in die Vena portae, sowie in die Vena cava Canülen eingeführt. Dann wurde die Leber mit dem Bindegewebe und den Canülen gewogen, hierauf der Lobus quadratus abgebunden, abgetrennt, wiederum gewogen und sein Glykogengehalt bestimmt.

Der Leberrest kam hierauf in den Durchspülungskasten, der eine Temperatur von 40° hatte. Die Durchspülung erfolgte unter leichtem Druck mit physiologischer Kochsalzlösung oder mit defibrinirtem Blute. Das aus der Leber fliessende Blut wurde in einen Glascylinder geleitet und hier durch Sauerstoffzufuhr arterialisirt, so dass ein gut verwendbarer Kreislauf zustande kam. Das in die Leber eintretende Blut war stets arteriell, das abfliessende venös, ein Beweis für die erhaltene Function des Organs. Durch eine in den Kreislauf eingeschaltete Canüle konnte der Durchspülungsflüssigkeit Adrenalin zugeführt werden. Nach der Durchspülung wurde die Leber vom Bindegewebe befreit, dieses mit den Canülen gewogen, das absolute Gewicht des Leberrestes bestimmt und dessen Glykogengehalt ermittelt.

Versuch 46.

Kaninchenleber. Lobus quadratus 8 g, enthält 0,57 g Glykogen = 7,2 pCt.
Durchspülung mit physiologischer Kochsalzlösung 1 Stunde.
Leberrest 69 g, enthält 3,34 g Glykogen = 4,8 pCt.
Nach dem Glykogengehalte des Lobus quadratus für den Leberrest

berechnet 4,90 g
gefunden 3,34 „
Glykogenabbau 1,56 g.

Versuch 47.

Kaninchenleber. Lobus quadratus 13 g, enthält 0,77 g Glykogen = 5,9 pCt.
Durchspülung mit einer physiologischen Kochsalzlösung + Adrenalin 1:100000.
Leberrest 69 g, enthält 2,17 g Glykogen = 3,1 pCt.
Nach dem Glykogengehalt des Lobus quadratus für den Leberrest

berechnet 4,08 g
gefunden 2,17 „
Glykogenabbau 1,91 g.



Versuch 48.

Kaninchenleber. Lobus quadratus 13,2 g, enthält 0,0543 g Glykogen = 0,44 pCt.
Durchspülung mit defibrinirtem Rinderblut $1^1/_2$ Stunden.
Leberrest 74,5 g, enthält 0,22 g Glykogen = 0,29 pCt.
Nach dem Gehalt des Lobus quadratus für den Leberrest

berechnet 0,33 g
gefunden 0,22 „

Glykogenabbau 0,11 g.

Versuch 49.

Kaninchenleber. Lobus quadratus 15,5 g, enthält 0,031 g Glykogen = 0,2 pCt.
Durchspülung mit defibrinirtem Rinderblut + Adrenalin 1:60000 $1^1/_2$ Stunden.
Leberrest 72,3 g, enthält 0,055 g Glykogen = 0,7 pCt.
Nach dem Glykogengehalte des Lobus quadratus für den Leberrest

berechnet 0,16 g
gefunden 0,055 „

Glykogenabbau 0,105 g.

Versuch 50.

Lobus quadratus 9,8 g, enthält 0,22 g Glykogen = 2,2 pCt.
Durchspülung mit defibrinirtem Rinderblut 1 Stunde.
Leberrest 47,2 g, enthält 0,34 g Glykogen = 0,72 pCt.
Nach dem Glykogengehalte des Lobus quadratus für den Leberrest

berechnet 1,06 g
gefunden 0,34 „

Glykogenabbau 0,72 g.

Versuch 51.

Kaninchenleber. Lobus quadratus 10,5 g, enthält 0,31 g Glykogen = 2,9 pCt.
Durchspülung mit defibrinirtem Rinderblut + Adrenalin 1:60000 1 Stunde.
Leberrest 47,8 g, enthält 0,74 g Glykogen = 1,5 pCt.
Nach dem Glykogengehalte des Lobus quadratus für den Leberrest

berechnet 1,41 g
gefunden 0,74 „

Glykogenabbau 0,67 g.

Mit guter Uebereinstimmung geht somit aus allen diesen Versuchen hervor, dass es nicht gelingt, eine Förderunng des Glykogenabbaues in der überlebenden durchspülten Leber unter dem Einflusse des Adrenalins zu erzwingen. Wir müssen daher annehmen, dass der regulirende Einfluss des Nervenendapparates rasch abstirbt[1]) und dass dann eben der postmortale Glykogenschwund beginnt, der im ganzen überlebenden Organ ebensowenig durch Adrenalin zu beeinflussen ist wie im Leberpulver.

Dass dagegen ein ganz bedeutender Einfluss des Adrenalins auf die Leber des lebenden Organismus statthat, das beweist der folgende Versuch:

1) Auf ausgeschnittene Gefäss- und Darmstücke wirkt das Adrenalin noch nach einigen Stunden. Diese Reaction ist jedenfalls viel empfindlicher, als das Zustandekommen der Glykosurie. Es ist somit hierin kein Widerspruch gelegen, da es sich nur um quantitative Unterschiede handelt.



Versuch 52.

Kaninchen 2330 g. Harn reducirt nicht.

12 Uhr in Aethernarkose Exstirpation des Lobus quadratus.

Er wiegt 14,2 g und enthält 1,16 g Glykogen = 8,1 pCt.

Nach der Operation bekommt das Thier eine subcutane Injection von 0,003 g Adrenalin.

Bis 6 Uhr scheidet das Thier bei relativem Wohlbefinden 50 ccm Harn aus mit 5,31 g Zucker.

Das Thier wird dann getödtet und der Leberrest auf Glykogen verarbeitet.

Gewicht 61 g. Glykogengehalt 2,08 g = 3 pCt.

Nach dem Glykogengehalt des Lobus quadratus für den Leberrest

berechnet	4,97 g
gefunden	2,08 „
Glykogenabbau	2,89 g.

Die durch den Harn ausgeschiedene Zuckermenge entspricht einem Glykogengehalt von 4,92 g. Es wurden somit trotz des grossen Glykogendeficites in der Leber noch um 2,03 g Glykogen mehr ausgeschieden als dem Verluste der Leber entspricht. Nun ist aber bekannt, dass es einerseits bei der Adrenalinglykosurie auch zum Schwund des Muskelglykogens kommt, anderseits hat aber Pollak (l. c. 21, 3) gezeigt, dass bei hungernden Kaninchen und auch solchen, die durch Strychninkrämpfe völlig glykogenfrei gemacht wurden, Adrenalinzufuhr zur Glykogenaufstapelung in der Leber führt.

Da nach diesen Versuchen die Adrenalininjection nicht nur mit einem Abbau, sondern auch mit einer Vermehrung des Glykogens verbunden sein soll, so könnte dieser Factor auch mit die Ursache dafür sein, dass das Kaninchen während der Adrenalinglykosurie mehr Zucker ausschied, als in der Leber verloren ging.

Es ergiebt sich nun aus unseren Versuchen die Schlussfolgerung, dass es mit zur normalen Function der sympathischen Nervenendorgane gehört, das Zuckergefälle zu reguliren und dass diese Function durch die Reizung des Nerven, also auch durch das Adrenalin verstärkt wird.

Wir können wohl annehmen, dass das Adrenalin als physiologisches Secretionsproduct der Nebennieren mit dazu beiträgt, den Tonus des Sympathicus zu reguliren, es ist aber unwahrscheinlich, dass dieser Nerv zur Erhaltung seines Tonus ausschliesslich auf das Adrenalin angewiesen ist.

Mit der Annahme, dass Adrenalin die sympathischen Nervenendigungen reizt und dadurch die physiologische Function dieser Endorgane steigert, wäre eigentlich die Erklärung des Mechanismus der Adrenalinwirkung abgeschlossen, das Unbekannte dieser Wirkung aber ist damit nicht gelöst, sondern nur verschoben; denn völlig unklar bleiben uns noch diejenigen Functionen der sympathischen Endorgane, die regulirend in das Zuckergefälle und damit in den ganzen Kohlehydratstoffwechsel des Organismus eingreifen. Da wir nunmehr diese Function dem Sympathicus zuerkennen, so ergiebt sich die Nothwendigkeit, anzunehmen, dass bei den geschilderten experimentellen Glykosurien, die



wir nun in letzter Linie als Adrenalinglykosurie bezeichnen können, zwei Processe einheitlicher Natur vor sich gehen:

Durch den Reiz, der durch die Piqûre, durch die centrale Vagusreizung etc. gesetzt wird, werden die sympathischen Fasern erregt und damit ist bereits nothwendiger Weise eine Steigerung der physiologischen Function verbunden. Haben diese Fasern nun die Function, den Glykogenabbau zu fördern, so wird schon durch den Reiz an und für sich diese Function eine Steigerung erfahren müssen und diese wohl auf dem Wege jener Fasern, die vom Centrum direct zur Leber führen. Gleichzeitig damit geht aber auf dem Wege der Splanchnici ein Reiz zu den Nebennieren und dieser veranlasst dieselben, ihr Adrenalin explosiv in den Blutkreislauf zu bringen. Vom Adrenalin nun wissen wir, dass es auf die Blutgefässe, auf die Irismusculatur, auf den Darm, auf die Leber wirkt, durchwegs auf Organe mit sympathischer Innervation und wir können daher schliessen, dass es ein specifisch sympathicotropes Mittel ist und es wird daher als solches wiederum einen Reiz auf den Sympathicus ausüben und damit den bereits direct hervorgerufenen Reizzustand steigern. Während die Functionssteigerung des Sympathicus durch den ersten Reiz nicht genügt, um schon eine derartig starke Hyperglykämie hervorzurufen, die zur Glykosurie führen würde, ist dies nun nach Einsetzen dieses doppelt starken Reizes der Fall. In diesem Stadium der Ueberfunction der sympathischen Endorgane kommt es zur Hyperglykämie und Glykosurie.

Diese theoretischen Deductionen kann ich nunmehr durch ein Experiment erhärten.

In Versuch 20 und 21 haben wir gesehen, dass an Kaninchen, die keine Nebennieren mehr besitzen, Kohlenoxydgasvergiftung bzw. Asphyxie nicht mehr zur Hyperglykämie führt.

Er beweist dies nur, dass der central gesetzte Reiz allein nicht genügt, um die Hyperglykämie hervorzurufen, dass vielmehr dazu noch der verstärkende Reiz nothwendig ist, der bei normalen Thieren durch das Adrenalin ausgelöst wird. Gemäss unserer Annahmen geht aber auch ein Theil des Reizes direct zur Leber. Es lag nun die Vermuhtung nahe, dass es bei nebennierenlosen Thieren gelingen muss, durch eine entsprechende Verstärkung des Reizes auch Hyperglykämie zu erzeugen. Der durch die Piqûre oder durch die Asphyxie gesetzte Reiz reichte dazu nicht aus. Ich dachte dies nun durch anhaltenden elektrischen Reiz zu erreichen. Dabei konnte es sich nur um directe Reizung des Splanchnicus oder des centralen Vagusstumpfes handeln.

Von der Reizung des Splanchnicus wissen wir, dass es Eckhardt (36) nicht gelungen ist, dadurch Zuckerausscheidung zu erzielen, dagegen hat dies durch entsprechend langes Reizen, zwar nicht immer aber doch öfter, Kahn (l. c. S. 249) erreicht. Was dagegen die Reizung des centralen Vagusstumpfes betrifft, so berichtet Eckhardt, dass schon die blosse Durchschneidung des Vagus genügt, um bei einem gut genährten Kaninchen Glykosurie hervorzurufen, und dass die elektrische Reizung des centralen Stumpfes sogar an mehreren Tagen hintereinander von einer ausgiebigen Glykosurie gefolgt ist.



Wir sehen daraus, dass somit durch die centrale Vagusreizung ein stärkerer Reiz gesetzt wird, als durch directe Splanchnicusreizung und da ich mich von der Richtigkeit dieser Annahmen überzeugen konnte, wählte ich auch diese Art.

Versuch 53.

Dem zu Versuch 20 verwendeten nebennierenlosen Thiere wurde ungefähr 20 Tage später der linke Vagus durchschnitten. Der centrale Stumpf wurde auf eine versenkbare Elektrode gelegt und die Halswunde geschlossen, das Thier durch eine elektrische Lampe erwärmt. Hierauf wurde durch 2 Stunden von 5 zu 5 Minuten immer $1^1/_2$ Minuten mit zunehmender Stromstärke gereizt. Vor und nach dem Versuch wurde der Humor aqueus der vorderen Augenkammer untersucht und da zeigte sich eine deutliche Zunahme der Reductionskraft des nach dem Versuche erhaltenen Kammerwassers.

Damit scheint unsere Annahme bestätigt zu sein, dass auch unabhängig von den Nebennieren durch den ersten Reiz eine Functionssteigerung der sympathischen Endorgane hervorgerufen wird, die jedoch noch nicht ausreicht, Glykosurie zu erzeugen.

Es ist weiter die Frage zu erörtern, ob es sich bei der Adrenalinwirkung überhaupt um einen einheitlich gesetzten Reiz auf dieselben Fasern des Sympathicus handelt, oder ob die beobachteten Wirkungen des Adrenalins: Mobilisirung der Kohlehydrate, Erhöhung des Blutdrucks, Steigerung der Drüsenfunction etc. jede in ihrer Art verschieden sind.

Das „Für und Wider“ einer solchen Annahme wird sich daraus ergeben, ob die geschilderten Symptome gleichzeitig auftreten, oder jedes unter anderen Bedingungen.

Wenn wir die einzelnen Symptome einer Erstickung näher betrachten so finden wir unter ihnen: Verengerung gewisser Blutgefässgebiete, Blutdrucksteigerung, Speichelfluss, Erektion der Arrectores pilorum, Glykosurie etc., also eine Summe von Erscheinungen, die wir ohne weiteres als Symptomencomplex der Sympathicusreizung bezeichnen können. Wenn wir anderseits verschiedene Beobachtungen, die nach Adrenalininjection gemacht wurden, zusammenstellen, so kommen wir leicht zum gleichen Bilde; dass je nach der Art der Application gewisse quantitative Unterschiede vorhanden sein werden, ist selbstverständlich. Appliciren wir Adrenalin auf die Conjunctiva, so kommt es zunächst zur Verengerung der Lymphgefässe, dann zur Verengerung der Blutgefässe, durchwegs Momente, die die Resorption des Adrenalins selbst behindern. Da indessen das Adrenalin leicht in den alkalischen Körpersäften zerstört wird, so werden die anderen Erscheinungen nur in geringem Maasse oder gar nicht zum Ausdruck kommen.

Von der subcutanen Injection wird meist behauptet, dass sie nicht zur Blutdrucksteigerung führt, wohl aber ebenso zur Glykosurie, so dass es den Anschein hat, als ob hier nur eine bestimmte Fasergruppe gereizt würde. Dass dies aber nicht der Fall ist und dass es auch bei der subcutanen Injection zur Blutdrucksteigerung kommt, das beweist der folgende Versuch.



Versuch 54.

Kaninchen 1320 g. Carotis mit dem Hg-Manometer des Kymographions verbunden.

5 Uhr — Min.	Blutdruck	96 mm	
5 „ 5 „	„	98 „	Injektion von 0,003 g Adrenalin subcutan durch 13 Secunden
5 „ 6 „	„	100 „	
5 „ 7 „	„	100 „	
5 „ 8 „	„	104 „	
5 „ 9 „	„	110 „	
5 „ 10 „	„	128 „	
5 „ 11 „	„	124 „	
5 „ 13 „	„	80 „	

Es ist somit innerhalb 10 Minuten nach der Injection zu einer Blutdrucksteigerung von 72 mm gekommen. Eine geringe Blutdrucksteigerung nach subcutaner Injection hatte auch Gottlieb (38) beobachtet.

Wir kommen so zu der Anschauung, dass das Adrenalin einen einheitlichen Reiz auf die peripheren Endigungen des Sympathicus ausübt und dass dadurch jene Erscheinungen ausgelöst werden, die in gleicher Weise bei jeder andern Reizung des Sympathicus hervorzurufen sind.

Weitere Erörterungen über diesen Gegenstand fallen zusammen mit der Frage nach der Function der Endorgane überhaupt. Was wir über diese sagen können, ist zur Zeit noch Theorie, da diese unseren experimentellen Untersuchungen jetzt noch nicht zugänglich sind.

Im Folgenden soll es versucht werden, jene Momente zusammenzufassen, die auf Grund unserer bisherigen Erfahrungen für eine solche Theorie über die Function der Nervenendigungen des Sympathicus verwendet werden können.

Wir bleiben zunächst bei der einen Function dieser Organe: die Mobilisirung der Kohlehydrate. Wir wissen, dass in der Leberzelle Glykogen und diastatisches Ferment nebeneinander sich befinden, dass aber die dadurch bedingte Zuckerbildung in der lebenden Zelle anderen Gesetzen folgt, als in der todten, bezw. als im Organextract. Diese Aenderungen beziehen sich auf den Wegfall der vitalen Hemmungen und Förderungen. Allerdings sind wir im Stande, auch im Reagensglasversuch Hemmung und Förderung der Fermentreactionen nachzuahmen; ich erinnere an den Einfluss der Temperatur, an die Bedeutung von Elektrolyten usw.

Es handelt sich hier um physikalische Momente und dies gestattet den Rückschluss, dass diese auch in der Zelle für den Ablauf der Fermentreactionen von grosser Bedeutung sein müssen. Grossen Einfluss auf die Vorgänge in der Zelle haben gewiss die Oberflächenkräfte und vielleicht auch der innerhalb der Zelle herrschende Druck; beide könnten durch Nervenreizung Veränderungen erleiden.

Physikalischen Zustandsänderungen wird allenthalben der grösste Einfluss auf den Ablauf vitaler Reactionen zugeschrieben.

Traube (39) z. B. geht in dieser Anschauung so weit, dass er behauptet: „Die chemische Natur der Stoffe ist eben in Bezug auf die specifischen Erscheinungen jedweder Art gleichgiltig. Nur der physikalische Zustand ist es, auf welchen alles ankommt“.



Freundlich (40) schreibt Folgendes: „Es ist von vornherein zu erwarten, dass in einem Gebilde von so hoch entwickelter Oberfläche, wie es die organisirte Substanz ist, wo zu der ungeheuren Fläche der Zellwände die noch weit grössere der aufgeschwemmten Theilchen der colloidgelösten Stoffe kommen, die Adsorption nothwendig eine bedeutende Rolle spielen muss“.

Nach der Ansicht von Michaelis (41) kommt die Aenderung der Oberflächenspannung in der Zelle auch durch fermentative Processe zu Stande: „Die localen Aenderungen der Oberflächenspannung kommen wahrscheinlich durch einen localen fermentativen Process unter der Wirkung von Reizen zu Stande, welche zur Bildung von Stoffen führen, die verändernd auf die Oberflächenspannung wirken“. Ebenso wie die Fermentprocesse Einfluss auf die Oberflächenspannung nehmen, so kann vielleicht umgekehrt eine physikalische Zustandsänderung für den Ablauf der Fermentreactionen von Bedeutung sein.

Diese Hypothese ist vielleicht experimentellen Studien zugänglich und es soll Aufgabe weiterer Untersuchungen sein, die Abhängigkeit der Fermentwirkung von gewissen physikalischen Zuständen (Oberflächenspannung, osmotischer Druck) zu studiren.

Nehmen wir nun an, dass durch die Nervenreizung in der Zelle eine Erhöhung der Oberflächenspannung erfolgt, so kann diese verschiedene Adsorptionserscheinungen auslösen und ich erinnere daran, dass man schon öfter versuchte, Fermentreactionen als Adsorptionserscheinungen zwischen Ferment und Substrat zu deuten. Durch die Fermentreactionen entstehen wiederum Stoffe, die nach der oben angeführten Anschauung von Michaelis die Oberflächenspannung beeinflussen können und auf diese Weise würde der in der Zelle herrschende Gleichgewichtszustand geschaffen werden.

Wird nun der auf die Nervenendigungen gesetzte Reiz stärker, so würde dementsprechend auch die physikalische Zustandsänderung in der Zelle länger anhalten und dementsprechend länger würde auch der fermentative Abbau des Glykogens dauern. Daraus würde es sich erklären, dass der Menge des injicirten Adrenalins i. e. der Stärke des auf die Nervenendigungen gesetzten Reizes die Menge des ausgeschiedenen Zuckers proportional ist und weiter, dass eine einmalige Adrenalininjection bei entsprechend grossem Glykogenvorrath, nicht zum vollständigen Glykogenschwund führt.

Derart wären die physikalischen Zustandsänderungen in der Leber. Wir nehmen aber auch an, dass in gleicher Weise auch die Nervenendigungen in anderen Organen in einen Reizzustand versetzt werden, und als dessen Folge kann es dann auch in den Drüsen zur Aenderung der osmotischen Verhältnisse und der Oberflächenspannung kommen, was wiederum die gesteigerte Secretion auslösen kann.

Das 3. wichtige Symptom der Adrenalinwirkung bezw. der Sympathicusreizung ist die Aenderung des Contractionszustandes gewisser Muskeln.

Die Erklärung der Contraction als durch Aenderung der Oberflächenspannung bedingt, ist nicht neu. Schon die ersten Theorien, die sich



mit diesem Probleme beschäftigen, nehmen als Ursache der Contraction Oberflächenerscheinungen an. Auf diese Theorien will ich hier nicht eingehen, sondern verweise auf die zusammenfassende Darstellung von Verworn (42), sowie auf die Untersuchungen Jensen's (43). Von allen Theorien wird diejenige den meisten Anforderungen gerecht, welche die Contractionserscheinungen im angedeuteten Sinne zu erklären sucht. Auch Jensen kommt zu dem Schlusse, dass von allen bisherigen Hypothesen über die Contractilität der lebendigen Substanz diejenige am besten fundirt erscheint, die auf der Annahme eines flüssigen Aggregatzustandes basirt.

So würde sich der Schluss ergeben, dass die Function der sympathischen Nervenendigungen überall die gleiche ist: durch ihre Reizung werden physikalische Zustandsänderungen geschaffen, als deren Folge erst die für uns sichtbaren Wirkungen in Erscheinung treten: Glykogenabbau, Steigerung der Drüsenthätigkeit, Contraction der glatten Musculatur.

IV. Discussion und Zusammenfassung der Ergebnisse.

Wir sind heute im Stande, eine grössere Reihe von experimentellen Glykosurien von einem Gesichtspunkte aus zu betrachten und zwar jene, welche in Folge von Sympathicusreizung auftreten.

Theoretische Erwägungen lassen vermuthen, dass durch den Reiz des Sympathicus physikalische Zustandsänderungen in der Zelle geschaffen werden (vielleicht Aenderungen der Oberflächenspannung, des osmotischen Drucks u. a.). Dadurch kommt es zu gesteigerter Thätigkeit der Fermente (Glycosurie), zu gesteigerter Drüsenfunction, zu Contractionserscheinungen in der glatten Muskulatur.

Wenn wir nun Adrenalin subcutan injiciren, so erreichen wir nur, dass die sympathischen Nervenendigungen in einen Erregungszustand versetzt werden, als deren Folge die geschilderten Symptome in Erscheinung treten. Ebenso wie durch das Adrenalin kann der Sympathicus noch durch eine Reihe anderer Momente in einen Erregungszustand versetzt werden; solche sind zunächst die directe elektrische Reizung der Splanchnici, die Piqûre, die centrale Vagusreizung und die centrale Reizung durch Asphyxie. Dies ist der Fall bei der Kohlenoxydglykosurie, bei der Erstickung, sowie bei einigen Glykosurien, die nach Anwendung gewisser Narcotica auftreten. Schliesslich ist derselbe Effect noch durch gewisse Gifte, z. B. Coffein, zu erreichen.

Durch alle diese Momente wird schon an und für sich eine Reizung des Sympathicus bewirkt, gleichzeitig damit werden aber durch den Splanchnicusreiz auch die Nebennieren veranlasst, ihr Adrenalin in den Blutkreislauf zu senden. Dieses wirkt nun wieder auf die peripheren Sympathicusendigungen und verstärkt dadurch den bereits gesetzten Reiz. Dieser aussergewöhnliche Reizzustand des Sympathicus ist dann die Ursache des Auftretens der Hyperglykämie und der Glykosurie. Auf Grund dessen müssen wir auch die meisten der geschilderten Glykosurien in gewissem Sinne als Adrenalinglykosurien ansehen. Dies ist mit Sicherheit nachgewiesen von der Piqûre (Kahn) und von der Kohlenoxyd- bezw.

Asphyxieglykosurie (Starkenstein). In diesen beiden Fällen wurden characteristische Veränderungen in den Nebennieren gefunden. Mit grosser Wahrscheinlichkeit sind ferner die Diuretinglykosurie (Pollak und Nishi) sowie die Coffeinglykosurie (Pollak) hierher zu rechnen, da sie nach doppelseitiger Splanchnicotomie nicht mehr gelingen.

Die Bedeutung der Nebennieren für diese Glykosurien ist daraus ersichtlich, dass sie an Kaninchen nach beiderseitiger Nebennierenexstirpation nicht mehr hervorzurufen sind. Anderseits lässt sich gerade am nebennierenlosen Thiere durch sehr starke Reizung des centralen Vagusstumpfes Hyperglykämie erzeugen und das beweist, dass die Erregung des Sympathicus schon an und für sich die unmittelbare Ursache der Glykosurie ist und dass das Adrenalin in gleichem Sinne nur verstärkend wirkt.

Dass schliesslich auch bei den Asphyxieglykosurien der die Nebennieren schädigende Reiz central angreift und nicht etwa die Nebennieren direct schädigt, das beweist das Nichtgelingen dieser Glykosurien nach Splanchnicusdurchschneidung, sowie die Thatsache, dass die linke Nebenniere nach Durchschneidung des linken Splanchnicus von der characteristischen Schädigung verschont bleibt, selbst dann, wenn sie während der ganzen Vergiftungszeit in situ belassen wurde.

Entsprechend der Thatsache, dass die Adrenalinglykosurie durch Reizung des Sympathicus hervorgerufen wird, kann sie auch durch eine Reihe von Substanzen, die ebenfalls erregend auf den Sympathicus wirken, gesteigert werden (Cocain, Coffein, Paraldehyd, Urethan und andere gelinde Schlafmittel). Anderseits wird sie durch Substanzen, die in grösseren Dosen den Sympathicus lähmen, gehemmt (Salicylsäure, Chinin, Antipyrin, stark lähmende Narcotica). Die Hemmung der Adrenalinglykosurie durch Weinsäure ist jedoch nur durch eine Beeinflussung der Nierenfunction bedingt.

Da die Adrenalinglykosurie auch nach beiderseitiger Splanchnicotomie gelingt, ein Einfluss von Nicotin auf dieselbe aber nicht constatirt werden konnte, so bleibt die Annahme Pollaks zu Recht bestehend, dass das Adrenalin auf die peripheren Nervenendigungen des Sympathicus wirkt. Aus diesem Grunde erscheint es nun begreiflich, dass Fermentreactionen in vitro durch Adrenalin nicht beeinflusst werden können.

Literatur.

1. Bang, Ljungdahl und Bohm, Untersuchungen über den Glykogenumsatz in der Kaninchenleber. Beiträge z. chem. Phys. u. Path. Bd. 9. S. 408. 1907. — Bd. 10. S. 1. 1907. — Bd. 10. S. 312. 1907.
2. Zegla, Paul, Untersuchungen über das diastatische Ferment der Leber. Bioch. Zeitschr. Bd. 16. S. 111. 1909.
3. Starkenstein, Eigenschaften und Wirkungsweise des diastatischen Fermentes der Warmblüter. Biochem. Zeitschr. Bd. 24. S. 191. 1910.
4. Schirokauer und Wilenko, Zeitschr. f. klin. Med. 70. Bd. 3. u. 4. H. 1910.
5. Bang, Ivar, Chemie und Biochemie der Lipoide. Wiesbaden 1911.
6. Starkenstein, Ueber die Unabhängigkeit der Diastasewirkung von den Lipoiden. Biochem. Zeitschr. Bd. 33. 1911.



7. Schwarz, O., Ueber den Abbau stickstoffhaltiger Substanzen durch Hefe. Wiener klin. Wochenschr. No. 8. 1911.
8. Derselbe, Biochem. Zeitschr. Bd. **33**. S. 30. 1911.
9. Neuberg und Hidesheimer, Ueber zuckerfreie Hefegährung. I. Biochem. Zeitschr. Bd. **31**. S. 170. 1911.
10. Neuberg und Tir, Ueber zuckerfreie Hefegährung II. Bioch. Zeitschr. Bd. **32**. S. 322. 1911.
11. Pollak, Kritisches und Experimentelles zur Classification der Glykosurien. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 61. S. 376. 1909.
12. Blum, Ueber Nebennierendiabetes. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 71. 1901.
13. Kahn, R. H., Zuckerstich und Nebennieren. Pflüger's Arch. Bd. 140. S. 209. 1911.
14. Nishi, Ueber den Mechanismus der Diuretinglykosurie. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 61. S. 481. 1909.
15. Straub, W., Ueber die Bedingungen des Auftretens der Glykosurie nach Kohlenoxydvergiftung. Ebenda. Bd. 38. S. 193. 1897.
16. v. Jaksch, Ueber Glykosurie bei Kohlenoxydvergiftung. Prager med. Wochenschrift. No. 17. 1882.
17. Rosenstein, Ueber den Einfluss der Nahrung auf die Zuckerausscheidung bei Kohlenoxydvergiftung. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 40. S. 363. 1898.
18. Pick, Friedl, Ueber die Beziehungen der Leber zum Kohlehydratstoffwechsel. Ebenda. Bd. 33. S. 308. 1894.
19. Macleod, Untersuchungen über experimentelle Glykosurien. IV. Die Ursache der durch Asphyxie hervorgerufenen Glykosurie. Amer. Journ. of Phys. Vol. 23. p. 279. 1909. Cit. nach Maly, J. T.
20. Kahn, R. H., Eine Methode sich rasch und einfach über das Verhalten des Blutzuckers zu orientiren. Centralbl. f. Phys. No. 25. S. 106. 1911.
21. Pollak, Experimentelle Studien über den Adrenalindiabetes. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 61. S. 149. 1909.
22. Thiel, Ueber experimentelle Glykosurien bei Vögeln. Ebenda. Bd. 23. S. 142. 1887.
23. Vahlen, E., Ueber die Verschiedenheit der Leuchtgas- und Kohlenoxydvergiftung. Ebenda. Bd. 48. S. 106. 1902.
24. Ritzmann, Ueber den Mechanismus der Adrenalinglykosurie. Ebenda. Bd. 61. S. 231. 1909.
25. Hirayama, Ueber den Mechanismus der Glykosurien. Diese Zeitschr. Bd. 8. S. 649. 1911.
26. Biedel, A., Innere Secretion. Berlin und Wien 1910.
27. v. Fürth, O., und Schwarz, C., Ueber die Hemmung der Adrenalinglykosurie durch Pancreaspräparate. Wiener klin. Wochenschr. 1911. S. 115.
28. Dieselben, Ueber die Hemmung der Suprareninglykosurie und der secretorischen Nierenleistung durch peritoneale Reize. Biochem. Zeitschr. Bd. **31**. S. 113. 1911.
29. Fröhlich und Löwi. Ueber eine Steigerung der Adrenalinempfindlichkeit durch Cocain. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 62. S. 159. 1910.
30. Underhill, F. P., The production of glykosuria by adrenalin in thyreoidectom. dogs. Amer. Journ. of Phys. Vol. 27. 3. p. 331.
31. Eckhard, F., Ueber den Einfluss des Chloralhydrats auf gewisse experimentell zu erzeugende Diabetesformen. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 12. S. 276. 1880.
32. Schur und Wiesel, Ueber das Verhalten des chromaffinen Gewebes bei der Narkose. Wiener klin. Wochenschr. S. 247. 1907.
33. Kahn, R. H., Zur Frage nach der inneren Secretion des chromaffinen Gewebes. Pflüger's Arch. Bd. 128. S. 519. 1909.



34. Underhill, F. P., Der Einfluss von Urethan auf das Auftreten von Glykosurie bei Kaninchen nach intravenöser Injection von Adrenalin. Journ. of biol. Chem. Bd. 9. No. 13. 1911.
35. Baer und Blum, Ueber die Einwirkung chemischer Substanzen auf die Zuckerausscheidung und die Acidose. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 65. S. 1. 1911.
36. Eckhard, C., Die Stellung der Nerven beim künstlichen Diabetes. Beitr. z. Anat. u. Phys. Bd. 4. S. 10. 1869.
37. Derselbe, Ebenda. Bd. 3.
38. Gottlieb, Ueber die Wirkung der Nebennierenextracte auf Herz und Blutdruck. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 38. S. 99. 1897.
39. Traube, Die Resonanztheorie, eine physikalische Theorie der Immunitätserscheinungen. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Bd. 9. S. 246. 1911.
40. Freundlich, H., Ueber die Adsorption in Lösungen. Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 57. S. 385. 1906. Cit. nach Spiro, Physikalische Chemie der Zelle. Oppenheim's Handb. d. Biochem. II./I. 74.
41. Michaelis, L., Dynamik der Oberflächen. S. 16. Dresden 1909.
42. Verworn, M., Die Bewegung der lebendigen Substanz. Jena 1892.
43. Jensen, Ueber den Aggregatzustand des Muskels und der lebendigen Substanz überhaupt. Pflüger's Arch. Bd. 80. S 176. 1900.

VII.

Aus dem pharmakologischen Institut der deutschen Universität zu Prag (Vorstand: Prof. Dr. J. Pohl).

Ueber das Verhalten von Glukosiden, insbesondere des Arbutins, im Organismus.

Von

cand. med. **Robert Bass,**

Assistent des Instituts.

I.

Der Umstand, dass über das Verhalten von Glukosiden im Organismus verhältnissmässig wenige und überdies widersprechende Angaben vorliegen, sowie die Thatsache, dass trotz dieser ungeklärten theoretischen Grundlage glukosidartigen Körpern eine grössere Bedeutung in der therapeutischen Praxis zukommt, gab uns Anlass, der Aufgabe, diese Verhältnisse weiter zu klären, von neuem näher zu treten.

Wir hatten vorerst im Auge, als einfaches Beispiel die umstrittene Frage nach dem Schicksal des (häufig verschriebenen) Hydrochinonglukosids, des Arbutins zur endgültigen Entscheidung zu bringen. Es war weiter zu untersuchen, ob Anhaltspunkte dafür gegeben sind, dass Glukosiden eine physiologische Rolle im Intermediärstoffwechsel zukommt.

Es schien schliesslich die überkommene Lehre, dass der nahen chemischen Verwandtschaft zwischen Glukosid und gepaarter Glukuronsäure eine genetische Beziehung im Thierkörper entspricht, noch der weiteren experimentellen Bestätigung bedürftig.

Wegen methodischer Schwierigkeiten, die sich aus den ungünstigen Löslichkeitsverhältnissen der meisten Glukoside und der Schwierigkeit ihrer Synthese herleiten, beschränkten wir unsere Untersuchung auf einfache natürliche Glukoside wie Arbutin und Salicin, welch letzteren nachfolgende Formeln entsprechen:

$O-C_6H_{11}O_5$ / OH (Benzolring) — Arbutin

CH_2OH / $O-C_6H_{11}O_5$ (Benzolring) — Salicin

Die Verhältnisse nach Eingabe des Arbutins per os sind bereits öfter untersucht worden (s. Lewin, Kunkel, Mering u. a.). Die verbreitete Lehrmeinung geht dahin, dass das Arbutin in den Körpersäften, hauptsächlich aber in der Niere und in Harnwegen in seine Componenten zerlegt wird, und dass es somit zum Auftreten antiseptisch wirkender Hydrochinons in der Blase kommt, was bei Cystitis und Blasenleiden zu günstiger Beeinflussung des Krankheitsprocesses führen soll. Ist nun



schon dieser practische Effect so gut wie garnicht experimentell untersucht, so schien erst recht die theoretische Grundlage dieser Verschreibung im höchsten Grade fragwürdig.

Was vorerst die Zerlegung des Arbutins in den *Körpersäften* anlangt, so findet eine solche sicher in erheblichem Maasse statt, was auch übereinstimmend von den Autoren angegeben wird. Sie wird offenkundig aus der Vermehrung der gepaarten Schwefelsäuren, sowie aus dem Auftreten gepaarter Glukuronsäuren nach Arbutin im Harne, Verhältnisse, wie sie sich ganz analog nach Salicineingabe vorfinden[1]).

Anders ist die Frage zu beantworten, ob *daneben* noch eine Zerlegung in den *Harnwegen* vor sich geht. Ich konnte nach Darreichung grosser Glukosidmengen an Menschen oder Versuchsthiere, sei es oral oder subcutan den *einen* Bestandtheil, nämlich Glukose in *keinem* Falle auffinden.

Wohl aber gelingt es, durch Darreichung sehr grosser Dosen von Arbutin an Kaninchen, das Auftreten *freien Hydrochinons* im Harne zu bewirken.

Ein Kaninchen (2000 g) erhält 5 g Arbutin in Wasser per os. Harnmenge nach 24 Std. 130 ccm.

Im Harn findet sich ammoniakalisches Silber in der Kälte reducirende Substanz und zwar in der Menge (als Hydrochinon berechnet) von 0,15 g.

Ein zweites Kaninchen (1800 g) erhält 3 g Arbutin ebenso. Harnmenge 115 ccm. Hydrochinon in dieser 0,08 g.

Die Substanz, die hier ammonikalische Silberlösung reducirt, besteht wohl zum grössten Theile thatsächlich aus unverändertem Hydrochinon[2]).

Man kann sich aber leicht überzeugen, dass das Auftreten freien Hydrochinons keine charakteristische Folge der *Glukosid*darreichung darstellt.

Einem Kaninchen (1800 g) sind 1 g *Hydrochinon* in 4 Dosen innerhalb 24 Stunden verabreicht. 110 ccm Harn. In diesen *freies Hydrochinon* 0,12 g.

Allgemein ausgedrückt, tritt also hier nach Darreichung eines Phenols, des Hydrochinons, ein Bruchtheil in ungepaarter Form im Harne auf. Vielleicht gilt dies überhaupt für Phenole, sofern nur grössere Mengen von diesen gegeben werden. Wenn also das Arbutin im Kreislauf in Hydrochinon und Glukose zerlegt wird, so ist nichts anderes zu erwarten, als dass es auch hierin sich gerade so verhält, wie seine phenolische Componente: es erscheint eine gewisse Menge Hydrochinon im Harne,

1) *Kusumoto* veröffentlicht Bilanzaufstellungen über die Ausscheidung unveränderten Salicins auf Grund *polarimetrischer* Untersuchungen. Als wir einem Kaninchen 1 g reinen Salicylalkohols (das dem Salicin entsprechende freie Phenol) injicirten, fand sich in 25 ccm Harn der nächsten 6 Std. eine Drehung von —3,2°! Der Salicylalkohol bildet also wie die Alkohole anderer Glukoside normal gebaute, linksdrehende Glukuronsäuren.

2) Die Bildung einfach gepaarter Derivate des Oxyhydrochinons (OH, OH, OH) aus Hydrochinon, die hier noch Betracht kämen, ist bis jetzt zum mindesten noch nicht beobachtet.

und dieses könnte dort thatsächlich antiseptisch wirken, wenn dies auch keine charakteristische Folge der Glukosiddarreichung darstellt.

Praktisch jedoch wird diese Ueberlegung zu nichte. Für das geschilderte Verhalten ist es nämlich charakteristisch, dass es erst nach verhältnissmässig sehr grossen Dosen in Erscheinung tritt. Wir haben es überhaupt nur bei Versuchsthieren beobachtet. Bei mittelschweren, gesunden Personen wird das Hydrochinon aus 3—5 g Glukosid völlig gepaart, wie wir uns wiederholt überzeugen konnten, und um fäulnisswidrige Eigenschaften des Harns zu bewirken, würde man wahrscheinlich zu Mengen greifen müssen, wie sie ohne Gefährdung des Patienten nicht möglich sind. Von diesem Gesichtspunkt aus ist also die arzneiliche Wirkung des Arbutins in der gewöhnlichen Verordnung werthlos.

Theoretisch, aber auch praktisch nicht unwichtig ist die Frage, ob ein Glukosid wie Arbutin unverändert den thierischen Organismus passiren kann. Eine Reindarstellung des Arbutins aus dem Harn gelang uns nicht. Folgendes Verfahren, das sich auf die Fällbarkeit des Arbutins durch Bleiessig und Ammoniak mit nachträglicher Spaltung und Nachweis der Glukose gründet, gestattet jedoch einen empfindlichen und eindeutigen Nachweis desselben, da ein anderer Glukose liefernder Bestandtheil des Harns nicht in Frage kommt.

Der neutralisirte Harn wird mit basischem Bleiacetat unter Vermeidung eines Ueberschusses völlig ausgefällt. Zum Filtrat fügt man wenig Ammoniak und abermals basisches Bleiacetat bis zur völligen Fällung. Der Niederschlag wird mit ammoniakhaltigem Wasser gewaschen und mit Schwefelwasserstoff zerlegt. Ist die vom Schwefelblei abfiltrirte Flüssigkeit optisch inactiv oder zeigt sie nur spurenweise Linksdrehung (Reste von gepaarten Glukuronsäuren), so kann man von einer weiteren Untersuchung Abstand nehmen. Andernfalls wird in 15 proc. schwefelsaurer Lösung 1 Stunde gekocht, mit Bariumcarbonat neutralisirt, bei schwach saurer Reaction auf kleines Volumen eingedampft und im geaichten Gährungsröhrchen vergohren. Man gewinnt so einen annähernden Ueberblick über die Menge des vorhanden gegewesenen Glukosids. Enthält der Harn bereits vor der Säurespaltung Glukose, so wird vorerst mit Hefe vergohren.

Es gelingt so leicht 0,35 g Arbutin im Liter Harn nachzuweisen und dessen Menge abzuschätzen. Die gleichzeitig vorhandene Glukuronsäure vergrössert durch Mitvergährung scheinbar die Resultate.

Nach diesem Verfahren ergiebt sich folgendes:

Nach Arbutineingabe an gesunde, mittelschwere Versuchspersonen in Dosen von 3—5 g tritt nie unverändertes Arbutin im Harne auf.

Desgleichen kann man Kaninchen grösste Dosen (4 g pro Kilo Thier) von Arbutin per os zuführen, ohne dass freies Glukosid im Harne auftritt.

Beschreitet man aber den Weg der subcutanen Einführung, so findet man nach ca. 0,4 g Arbutin pro Kilo Thier bereits unverändertes Glukosid im Harne. Beim Hunde ist die Toleranzgrenze für die subcutane Zuführung etwa halb so gross als beim Kaninchen. Die Menge des Glukosids im Harne nimmt sehr rasch zu, wenn diese obere Grenze überschritten wird.

Um überhaupt einen Ueberblick über die Mengen des Arbutins zu gewinnen, die bei der Verwendung der Folia uvae ursi in den Körper



gelangen, habe ich den Gehalt dieser Droge an Arbutin besonders bestimmt.

25 g der fein gepulverten Blätter wurden mit siedendem Wasser extrahirt, der Extract durch basisches Bleiacetat und nachfolgende Entbleiung durch Schwefelwasserstoff gereinigt, und mit Säure gespalten; dann wurde nach einem noch zu schildernden Verfahren in der Flüssigkeit das freigewordene Hydrochinon bestimmt.

Es fand sich danach in dem untersuchten Präparat ein Gehalt an Arbutin aus Hydrochinon berechnet von 4 pCt.

Von dem Gesichtspunkt aus, dass das Arbutin das wirksame Agens darstellen soll, kann also die Verwendung der Folia uvae ursi schon aus dem Grunde nicht wirksam sein, weil zu geringe Mengen bei der gebräuchlichen Dosirung in den Organismus gelangen. Es enthalten also 10 g der Droge nur etwa 0,5 g Arbutin. Da aber noch nach 3 g reinen Arbutins bei innerlicher Einnahme weder Glukosid noch, wie erwähnt, ungepaartes Hydrochinon im Harne der Patienten auftritt, ist es daher nicht klar ersichtlich, wie eine therapeutische Wirkung der Blätter überhaupt zu Stande kommen soll. Ihre Darreichung kann nicht mehr bedeuten, als die von etwas Hydrochinon und einer kleinen Menge Gerbstoffe

Thatsache ist allerdings, dass die Arbutineingabe eine absolut ungiftige Hydrochinondarreichung darstellt. Es gelingt im Thierversuche überhaupt nicht durch Arbutin bezeichnende Vergiftungssymptome auszulösen, noch viel weniger die charakteristischen Phenolkrämpfe zu erzeugen, wie sie schon nach kleinen Hydrochinonmengen eintreten.

Dieser Umstand widerspricht scheinbar der Annahme, dass das Arbutin in den Körpersäften eine völlige Zerlegung in seine Componenten erfährt. Denn danach wären von ihm auch die Giftwirkungen seiner einzelnen Componenten zu erwarten.

Sehr wahrscheinlich liegen die Verhältnisse so, dass das Hydrochinon rascher im Kreislauf durch Paarung entgiftet wird, als wie es aus seiner Muttersubstanz, dem Arbutin, frei werden kann. Es kommt in keinem Augenblicke zum Auftreten toxischer Hydrochinonconcentrationen im Blute.

Eine andere Möglichkeit der Erklärung führt uns auf die bekannte Glukuronsäuretheorie von Fischer und Piloty. Es wäre nämlich denkbar, dass überhaupt keine völlige Spaltung, sondern eine directe Oxydation des Glukosids stattfindet, welche dieses in die entsprechende ungiftige gepaarte Glukuronsäure, in unserem Falle die Hydrochinonglukuronsäure überführt. Fischer und Piloty sprechen diesen Vorgang als normal und gesetzmässig an und erblicken überhaupt in Glukosiden die physiologischen Vorstufen der gepaarten Glukuronsäuren.

Es ist zu betonen, dass es bis heute noch nicht gelungen ist, eine beweisende experimentelle Stütze für diese Theorie aufzufinden.

Es sind alle Versuche fehlgeschlagen, neue gepaarte Glukuronsäuren, etwa die niedriger Alkohole, die normaler Weise nicht gebildet werden, durch Verfütterung ihrer Glukoside zu erzeugen, was ein bedeutsames Argument für die Fischer'sche Theorie gewesen wäre. Denn da ja sicher bewiesen ist, dass Glukoside in weitgehendem Ausmaasse im Organismus zerlegt werden, so beweist der Uebergang eines gewöhn-

lichen Glukosids, z. B. von Borneolglukosid in Borneolglukuronsäure, in keiner Weise eine Oxydation derselben, wie es Hildebrandt angiebt, da ja Borneol an und für sich einen ausgezeichneten Glukuronsäurebildner darstellt.

Selbst wenn man sich auf den Standpunkt stellt, dass beide Processe nebeneinander vor sich gehen, Spaltung und Oxydation, so wäre nach der Fischer'schen Theorie zu erwarten, dass zumindestens eine Bevorzugung der Glukuronsäurebildung eintritt, wenn man das stereoisomere Glukosid und nicht den freien Alkohol verfüttert. In unserem speciellen Falle kann man sich leicht davon überzeugen, dass ein solches Ueberwiegen der Glukuronsäurebildung nach Eingabe von Arbutin gegenüber den äquivalenten Mengen Hydrochinon nicht statthat.

Von 2 Kaninchen, A und B, beide 1750 g, erhält A 0,4 g Hydrochinon per os, B 0,98 g Arbutin subcutan in zwei gleichen Portionen innerhalb einer Stunde.

Der verschiedene Einverleibungsmodus wurde gewählt, einerseits um bacterielle Zersetzungen des Arbutins im Darme auszuschliessen, andererseits um die Geschwindigkeit, mit der das Hydrochinon in den Kreislauf durch Resorption bezw. durch Glukosidspaltung gelangt, in beiden Fällen möglichst gleich zu gestalten, da auch diese Grösse den Quotienten zwischen Antheil der Schwefelsäure- und Glukuronsäurepaarung beeinflusst.

A nach 24 Stunden 127 ccm Harn. $\alpha =$ (Im 1 dm Rohr den Gesammtharn auf 10 ccm eingeengt gedacht) — 3,6°.

B nach 24 Stunden 70 ccm, $\alpha = -3{,}0°$.

2. Versuch. Gleiche Versuchsbedingungen.

C, 1650 g, 0,8 g Arbutin subcutan, nach 24 Stunden 55 ccm Harn.

D, 1650 g, 0,3 g Hydrochinon per os, nach 24 Stunden 35 ccm Harn.

Kaninchen C $\alpha = -2{,}2°$
„ D $\alpha = -3°$.

In beiden Versuchen trat kein unverändertes Glukosid im Harne auf. Gebraucht man den gleichen Zuführungsmodus in den Versuchen, so verschiebt sich das Resultat noch mehr im angeführten Sinne.

Danach ist Arbutin eher ein schlechterer Glukuronsäurebildner als das Hydrochinon. In diesem Falle muss man also daran denken, dass das Hydrochinon sich entweder direct mit Glukuronsäure verbindet, oder zum mindesten, dass die Processe der Bildung und Oxydation eines Glukosids unmittelbar gekuppelt und zeitlich verbunden im Organismus vor sich gehen müssen, wenn eine gepaarte Glukuronsäure entstehen soll.

Da das Arbutin im lebenden Körper zerlegt wird, liegt es nahe, nach dem Mechanismus dieses Vorgangs in den Organen zu forschen.

II. Glukosidspaltung durch Organe.

Von Grisson rührt die Beobachtung her, dass der Brei aus den Organen verschiedener Thiere die Fähigkeit besitzt, zugesetzte Glukoside in ihre Bestandtheile zu zerlegen. Dieses Verhalten ist seither der Gegenstand von nur wenigen Untersuchungen gewesen. Gonnermann hat zwar ausgedehntere Versuchsreihen veröffentlicht, er hat aber offenbar mit einer unverlässlichen Methode gearbeitet, da er auch dort immer Fermentwirkungen fand, wo wie so oft keine zu Tage treten, wie auch



Grisson's Ergebnisse sich im einzelnen sehr oft als unrichtig erwiesen. K. Omi bestätigte Grisson's Befunde in Bezug auf das Salicin.

Es lagen aber bis jetzt vor allem noch keine quantitativen Untersuchungen über den Umfang dieser Spaltung vor; solche sind aber nothwendig, wenn über die biologische Bedeutung dieses Processes irgend etwas Wesentliches ausgesagt werden soll. Es schien also aussichtsvoll, schon von diesem Gesichtspunkt aus, diesen Gegenstand einer erneuten Bearbeitung zu unterziehen.

Die Anforderungen, die an eine hier verwendbare einwandsfreie Methode zu stellen sind, sind folgende:

1. Die stattgehabte Spaltung des Glukosids muss durch Bestimmung des Phenols, nicht der Dextrose, festgestellt werden, da sonst das Glykogen der Organe, das selbst in Dextrose übergeht, grobe Fehler bewirken kann.

2. Längere Erhitzung muss vermieden werden, da diese an und für sich Zerlegung bewirkt.

3. Ausschluss von Fäulniss.

4. Constante und vergleichbare Bedingungen der Einzelversuche.

Quantitative Untersuchungen, die diesen Anforderungen entsprachen, gelangen an Arbutin.

An Salicin wurden die erhaltenen Resultate controlirt und ergänzt.

Was die Methodik der Organzubereitung betrifft, so gelangte ausschliesslich die in unserem Laboratorium übliche[1]), mit der Verwendung sehr rasch getrockneter Organpulver in Anwendung, die eine ganze Reihe von Vortheilen gewährt. Sie ermöglicht nachträgliche Controle eines Befundes an dem ursprünglich verwendeten Präparat; sie bewirkt eine Ersparniss an Thiermaterial, da die Pulver noch nach Jahresfrist verwendbar sind; hauptsächlich aber gestattet sie eine genaue Zumessung, unabhängig von Blut- und Wassergehalt der Organe, was ausserordentlich werthvoll ist, wenn Resultate untereinander verglichen werden sollen.

Die Pulver aus den (in der Regel ausgespülten) Organen wurden in der Mühle oder in der Reibschale mit Kochsalzlösung zerrieben, die Suspension unter Zusatz der erwünschten Glukosidmenge auf festes Volumen gebracht und nach Toluolzusatz in den Wärmeschrank von 38^{0} gegeben.

Um das frei gewordene Hydrochinon zu bestimmen, war es nothwendig, ein Verfahren zu finden, welches sich in relativ geringen Flüssigkeitsmengen und bei niedriger Temperatur ausführen lässt. Als Hauptprincip war hiezu von vorn herein die Reduction ammoniakalischer Silberlösung in der Kälte gegeben, wie sie in anderer Weise bei der Homogentisinsäurebestimmung nach Baumann-Wolkow in Anwendung gekommen ist. Folgendes Vorgehen hat sich bewährt:

10 ccm (eventuell 20 ccm) der zu untersuchenden Lösung werden in einem schmalen, hohen Bechergläschen mit 3 ccm einer ca. $^1/_2$ n Silberlösung und 4 ccm 25proc. Ammoniaks versetzt. Nach 10 Minuten erzeugt man in der Flüssigkeit durch einige Tropfen Calciumchlorid und Natriumcarbonat (bei wenig dichten Flüssigkeiten besser Natriumphosphat) eine Fällung, welche das colloide Silber filtrirbar macht. Der Niederschlag wird vorsichtig am Goochtiegel abgesaugt. Becherglas und Goochtiegel werden mit einer Mischung von 1 Theil starkem Ammoniak und 4 Theilen Alkohol gut gewaschen, hierauf wird der Goochtiegel in das ursprüngliche Becherglas

1) s. Wiechowski, Hofmeister's Beiträge. VIII. und Handb. d. biochem. Arbeitsmethoden, herausgegeben v. Abderhalden. Bd. II.

hereingestellt, soviel concentrirte Salpetersäure zugefügt, dass diese etwa $^1/_2$ cm hochsteht und nach kurzem Anwärmen am Wasserbade ca. 1 ccm Alkohol zugefügt, worauf sofort mit einem Uhrglase zugedeckt wird. Bei der eintretenden heftigen Reaction geht in der Regel alles Silber, auch das an den Wänden klebende, in Lösung; nöthigenfalls wiederholt man den Alkoholzusatz. Der Tiegel wird dann auf ein Porzellandreieck herausgehoben, ausgespült und das Silber in der üblichen Weise durch Titration mit $^n/_{10}$ Rhodanlösung bestimmt. Dies Verfahren eignet sich für Organextracte. Im Harne, wo ammoniakalisches Silber an und für sich eine Fällung bedingt, die den Werth des reducirten Silbers scheinbar vergrössern würde, wäscht man den Inhalt des Goochtiegels nicht mit der Ammoniak-Alkoholmischung, sondern mit folgender Lösung: zu 25 g Thiosulfat fügt man 40 g Alkohol und so viel Wasser, bis auch in der Kälte keine Entmischung eintritt. Diese Lösung löst jene Fällung wieder auf. Der Alkohol bezweckt in beiden Fällen eine Verschlechterung der Löslichkeitsbedingungen für das colloidale Silber.

10 ccm $^n/_{10}$ Rhodanlösung entsprechen 0,026 g Hydrochinon. Genauigkeit ± 0,5 pCt.

Die Bestimmung des aus dem Arbutin frei gemachten Hydrochinon wurde direct im filtrirten Digestionsplasma angestellt.

Folgende Tabelle fasst danach die Resultate bei der Einwirkung thierischer Organe auf Arbutin zusammen.

Organ und Thierart	Concentration des Organpulvers pCt.	Concentration des Glykoids pCt.	Digestionsdauer Std.	Abgespalt. Hydrochinonmenge in 100 cm g	Menge des gespaltenen Arbutin *) pCt.
Kaninchen, Leber A	1	0,5	17	0,065	36
" " B	1	0,5	17	0,075	39
" " C	1	0,5	17	0,055	29
" " D	2	0,5	17	0,09	47
" 4 Tage, Leber . .	2	1	17	0,155	40
Katze, Leber A	1	1	24	0,10	26
" " B	1	1	17	0,07	19
Schwein, Leber	1	1	17	+	+
Hund, Leber A	1	0,5	20	Spur	?
" " B	1	1	20	0,0025	0,6
" " C	2	1	48	0	0
" " D	2	1	48	0	0
Mensch, Leber A	1	1	20	Spur	Spur
" " A	1	1	48	0,013	3,4
" " B	1	1	48	0	0
Neugeborener, 6 Std. alt, Leber	2	1	72	0	0
Kaninchen, Pankreas . . .	2	1	48	0	0
" Speicheldrüse . .	2	1	48	0	0
Katze, Pankreas	2	1	48	0	0
Kaninchen, Milz	1	1	20	0	0
Katze, Milz	1	1	20	+	+
Mensch, Dünndarmschleimhaut	1	1	17	0,014	3,7
Hund, "	1	1	17	Spur	+
Kaninchen, Niere	1	0,5	17	0,065	34
Hund, "	2	0,5	20	0	0
Mensch, "	1	1	17	0,005	1,3
Muskel	2	1	20	0	0
Serum, Kaninchen nativ . .	80	1	20	0	0

*) Die Zahlen dieser Colonne sind auf reines Arbutin $C_6H_{16}O_7 + H_2O$ bezogen. Das Arbutin Merck enthält jedoch eine Beimengung von Methylarbutin, das Methylhydrochinon $C_6H_4OH-OCH_3$ liefert; dieses wird nicht mitbestimmt, so dass die Zahlen dieser Colonne in Wahrheit etwas höher zu setzen sind.



Die erste Colonne zeigt die Concentration an, in der das betreffende Organpulver in der Flüssigkeit vertheilt war. Die 2. die Concentration des Glukosids. Die 3. und 4. geben über den absoluten und procentuellen Umfang der Spaltung Aufschluss. Spuren bedeuten eine erst nach einigen Minuten eintretende Dunkelfärbung der Versuchsflüssigkeit mit ammoniakalischem Silber; sie deutet eine sehr geringe Concentration von Hydrochinon an. Zu berücksichtigen ist, dass die angeführten Hydrochinonwerthe Minimalwerthe sind, da ein Bruchtheil des abgespaltenen Hydrochinons während des Versuches durch Oxydation verloren geht.

Versuche mit Salicin.

Dieselben wurden in gleicher Weise, wie beim Arbutin angegeben, angestellt, nur konnte eine genaue Bestimmung des abgespaltenen Salicylalkohols, wie sie beim Hydrochinon gelang, nicht durchgeführt werden. Das nächstliegende Verfahren: Wasserdampfdestillation des Aetherextractes, erwies sich als umständlich und für kleinere Mengen nicht genau ausführbar. Wohl aber gestattet die directe Anstellung der Eisenchloridreaction bei geringen Concentrationen des Salicylalkohols wenigstens eine approximative Schätzung desselben aus dem Grade der eingetretenen Blaufärbung. Man erhält, wenn man so constante Versuchsbedingungen einhält, untereinander vergleichbare Resultate. Im folgenden einige unserer Versuche:

	Concentration des Organpulvers pCt.	Concentration des Salicins pCt.	Ausfall der Eisenchloridreaction im filtrirten Plasma nach 17 Std.
Kaninchenleber A, B	1	0,5	Sehr stark
Kaninchen, 4 Tage? Leber, Niere	1	1	Sehr stark
Hund, Leber A, B, C	2	1	Negativ
Hund, Leber D, F, G	2	1	Sehr schwach, in der Aufsicht sichtbar
Katze, Leber, Niere	1	1	Stark
Mensch, Leber, Niere	1	1	Sehr schwach
Pankreas, Speicheldrüse, Serum .	1	1	Negativ
Muskel, Serum verschied. Thiere	1	1	Negativ

Diese Versuche, sowie zahlreiche andere, deren Einzelresultate hier nicht besonders angeführt sind, ergeben demnach folgendes:

1. Wo die Vorbedingungen gegeben sind, kann der Umfang der Glukosidspaltung, die durch eine 1—2 proc. Organsuspension bewirkt wird, bis die Hälfte des zugesetzten Glukosids (Arbutin) erreichen.

2. Zwischen den Organen verschiedener Säugethierarten bestehen auffallende und gesetzmässige Unterschiede, sowohl was die Organe selbst als die zoologische Art betrifft, der sie entstammen.

Pankreas, Speicheldrüse, Muskulatur, Herzfleisch, Milz der untersuchten Thiere spaltet auch bei tagelanger Digestion weder Salicin noch Arbutin. Die Milz der Katze jedoch wirkt stark.

Gehirn und Darmschleimhaut spaltet sehr schwach, häufiger gar nicht. Beim Menschen ist die Darmschleimhaut das noch relativ am stärksten wirksame Organ. Ob hierbei aber nicht praeformirte Bakterien-



fermente, wie sie in der Darmschleimhaut zu erwarten wären, kann ich nicht entscheiden.

Eigenthümliche, artspecifische Unterschiede treten bei Vergleich von Leber und Niere verschiedener Thierarten zu Tage.

Lässt man das eine Mal z. B. Kaninchenleber, das andere Mal Hundeleberbrei auf Arbutin einwirken, so lässt sich im ersten Falle schon nach kurzer Zeit eine stattgefundene Zerlegung deutlich machen, wenn man ammoniakalische Silberlösung zufügt. Ein dichter, schwarzer Silberniederschlag zeigt freies Hydrochinon an. Im anderen Fall, beim Hunde, findet man häufig auch nach tagelanger Versuchsdauer einen absolut negativen Ausfall dieser Reaktion; die Zerlegung ist ausgeblieben. Zieht man unter analogen Versuchsbedingungen Leber oder Niere der Katze und des Menschen mit einander in Vergleich, so findet man denselben, nicht minder prägnanten Gegensatz. Während also Leber und Niere des Kaninchens, der Katze, des Schweines kräftig auf Arbutin einwirkt, bleibt diese Wirkung bei Mensch uud Hund völlig oder nahezu völlig aus.

Versuche an Salicin zeigen, dass diese Vertheilung nach der Art nicht speciell das Arbutin betrifft, sondern wohl vermuthlich ganz allgemein die Fähigkeit zur Glukosidzerlegung angeht. Auch hier dasselbe: Mensch, Hund — gegenüber Katze, Kaninchen, Schwein. Nur trifft man hier weniger häufig ganz absolute Differenzen. So wird Salicin z. B. häufig spurenweise auch von der Leber des normalen[1]) Hundes zerlegt, was man deutlich machen kann, indem man im eingeengten Aetherextract die Eisenchloridreaction anstellt. Dass aber auch hier auffallende quantitative Gegensätze vorhanden, ist jedoch schon für oberflächliche Beobachtung deutlich. Findet man in dem Plasma der Kaninchenlebersuspension eine maximale Eisenreaction, so ist sie kaum sichtbar bei der Hundeleber; ein Unterschied, der schon Grisson aufgefallen ist, wenn er ihn auch irrthümlich auf die verschiedene Ernährungsweise beider Thierarten zurückführt.

In einem Falle fand ich eine Ausnahme von den geschilderten Regelmässigkeiten, indem einer Kaninchenleber das glukosidspaltende Ferment abging.

Schwierig ist die Frage nach der Bedeutung dieses fermentativen Vermögens thierischer Organe und dessen eigenthümliche Vertheilung zu beantworten.

Dass den nahezu absoluten Unterschieden zwischen den einzelnen Thierarten, der im Reagensglasversuch zu Tage tritt, was die Glukosidzerlegung betrifft, nur graduelle Unterschiede im Lebendversuch entsprechen, ist im ersten Theile angeführt.

Die Thatsache aber, dass trotzdem in einem Falle eine so deutliche fermentative Wirkung auftritt, im anderen so gut wie gar keine, wird dadurch nur räthselhafter, und es ist da möglicherweise an Hemmungskörper oder fehlende „Cofermente“ in den Organen bei Mensch und

1) Entgegen R. Omi, der dieses (immer unerhebliche) Spaltungsvermögen erst nach Pankreasexstirpation gefunden haben will.



Hund zu denken. Doch habe ich gegenseitige Förderung oder Hemmung zweier Organe nie gefunden.

Abzulehnen ist die Beziehung dieser „Glukosidase" zur Ernährungsweise. Das neugeborene Kaninchen, das noch nie mit Pflanzennahrung in Berührung gekommen, die Katze, die ein exquisiter Fleischfresser ist, auf der einen Seite, das erwachsene Kaninchen, der Pflanzenfresser, auf der anderen, könnten sich unmöglich gleich verhalten, wenn eine solche Beziehung vorhanden wäre.

In niederen Thieren, wie Käfern, Würmern, Schnecken (bekannt ist es von Helix pomatia) finden sich Fermente, welche in mannigfaltigster und intensivster Weise die Acetalbindung angreifen. Ich erinnere nur z. B. an die leichte Zerlegbarkeit des Amygdalins durch diese Organismen, welches für den Säugethierkörper unangreifbar ist. Bei Mensch und Hund finden sich (von Diastasen abgesehen) solche Fermente nicht, bei anderen Thieren der Säugethierreihe, noch mehr bei Kaltblütern sind sie wieder aufzufinden.

Man könnte daran denken, dass hier eine generelle Stoffwechselerscheinung, noch unbekannter Natur, vorliegt, welche eben diesen niederen Thieren charakteristisch zu eigen ist, bei phylogenetisch aufsteigender Entwickelung das Schicksal erfährt, allmählich zurücktreten zu müssen, und gerade bei einigen höheren Säugethieren sich dem äusseren Nachweis definitiv entzogen hat.

Sollte dies richtig sein, so würde das vorliegende Problem in erster Linie ein vergleichend physiologisches sein und müsste dementsprechend behandelt werden.

III. Die Zerlegung gepaarter Glukuronsäuren.

Im Verlaufe vorstehender Versuche hat sich die nicht uninteressante Frage ergeben, wie sich wohl diese Organfermente, die ja in ziemlich erheblichem Ausmaasse Glukosidspaltungen zu bewirken vermögen, zu den gepaarten Glukuronsäuren verhalten, die vom Thierkörper selbst gebildet werden, glukosidartig gebaut sind und durch pflanzliches Emulsin, wie Neuberg nachwies, sicher spaltbar sind.

Es war naheliegend zu diesem Zwecke die Hydrochinonglukuronsäure heranzuziehen, die dem Arbutin analog ist. Um auch ein anderartiges Objekt vergleichen zu können, stellten wir uns ausserdem noch Mentholglukuronsäure nach dem ausgezeichneten Verfahren von Bang-Neuberg dar.

Hydrochinglukuronsäure wurde aus dem gesammelten Harne von Kaninchen, die täglich 0,5 g Hydrochinon erhalten hatten, gewonnen, indem man diesen durch neutrales Bleiacetat reinigte, filtrirte, durch basisches Bleiacetat unter ständiger polarimetrischer Controle[1]) soweit ausfüllte, bis das Filtrat nur sehr wenig links drehte, und diesen Niederschlag durch Schwefelwasserstoff wieder zerlegte. Nach Einengen dieser Lösung im Vacuum und abermaliger Umfällung erhält man eine gänzlich farblose Lösung der Hydrochinonglukuronsäure, die als Verunreinigung nur Spuren gepaarter Schwefelsäuren enthält. Die Lösungen wurden bis zur schwach

1) Dies führt zu einem sehr reinen Präparat.

sauren Reaction neutralisirt. Auch durch Eintragen des Bariumsalzes in Alkohol gelangt man zu reinen Präparaten. Versuche:

	Concentration des Organspulvers pCt.	Gesammtdrehung des Plasmas (Gehalt an Glukuronsäure) Grad	Freigewordenes Hydrochinon nach 17 Std. in 100 ccm g
Kaninchenleber	3	—0,4	0,016
„	3	—1,0	0,03
Hundeleber	3	—0,4	0,03
Kaninchenniere	3	—1	0,028
Hundeniere	3	—0,4	0,021
Pankreas, Muskel etc. .	3	—1	0
Hundeniere B	3	—1	0,04

Die Angreifbarkeit der Mentholglukuronsäure scheint ausserordentlich schwach zu sein. Die Digestionsflüssigkeit wird mit $CaCl_2$ versetzt, (dies bringt die Seifen zur Fällung und erleichtert dadurch die Aetherextraction), filtrirt und mit Aether ausgeschüttelt. Der Aetherrückstand wird auf den charakteristischen Mentholgeruch untersucht. Erst nach 48stündiger Versuchsdauer wird ein solches merkbar.

Wir finden also, dass die Hydrochinonglukuronsäure nicht sehr stark. aber unverkennbar durch Leber und Niere angegriffen wird. Die übrigen Organe sind ebenso wie bei allen Glukosiden gefunden, unwirksam. Bemerkenswerth ist, dass Unterschiede zwischen einzelnen Thierarten nicht auffindbar sind.

Macht man einen Parallelversuch, indem man dieselbe Hundeebersuspension einmal mit Arbutin, ein andermal mit Hydrochinonglukuronsäure versetzt, so findet man nur im letzteren Falle das Auftreten freien Hydrochinons. Da nun beide Substanzen nach Neuberg der β-Reihe angehören, so haben wir zum ersten Male den theoretisch interessanten Fall vor uns, dass eine fermentative Wirkung sich nur auf eine gepaarte Glukuronsäure erstreckt, das zugehörige Glukosid, in diesem Falle das Arbutin, aber unbeeinflusst lässt[1]).

Möglicherweise bedeutet dieses Spaltungsvermögen, das sich, wie erwähnt, als ohne jede Beziehung zur Glukosidspaltung erweist, nur den Ausdruck für die Reversibilität eines synthetischen Processes, der in Leber und Niere vor sich geht. Nach Versuchen von Pohl scheint ja gleichfalls die Leber bei der Bildung gepaarter Glukuronsäuren betheiligt. Diamin, das electiv die Leber schädigt, hemmt die Synthese gewisser gepaarter Glukuronsäuren. Man kann auch an die intermediäre Bildung eines l-Xylose-β-Glykosids denken.

Der Befund selbstständiger „Fermente“, welche auf gepaarte Glukuronsäuren wirken, macht es jedenfalls nicht unwahrscheinlich, dass neben der Bildung auch eine Zerlegung gepaarter Glukuronsäuren irgendwo im Organismus vor sich geht, ein Process, der ja nicht ohne Analogie dastehen würde.

1) Es ist allerdings einschränkend zu bemerken, dass auch uns nicht, um den Versuch rein zu gestalten, krystallisirte Hydrochinonglukuronsäure zur Verfügung stand, wie sie bisher noch nicht erhalten wurde.



Nachtrag: In einer nach Beendigung dieser Arbeit erschienenen bemerkenswerthen Publication von Schüller (Zeitschr. f. Biol., **56**, S. 274, Juli 1911) findet sich eine Thatsache angeführt, welche gleichfalls die letztgeäusserte Ansicht zu stützen scheint. Schüller findet, dass die Phloridzinglukuronsäure beim Hunde (entsprechend dessen grösserer Empfindlichkeit) noch glukusorisch wirkt; das erklärt sich wohl am besten durch eine partielle Wiederaufspaltung derselben. Es entspricht dem, dass man von einer injicirten gepaarten Glukuronsäure nur etwa 80 pCt. im Harne wiederfindet. Schüller erhebt diesen Befund an der Phloridzinglukuronsäure. Ich hatte das gleiche Resultat unabhängig davon für die Hydrochinonglukuronsäure gleichfalls als gültig gefunden. Wir fanden nur 85 pCt. der injicirten Glukuronsäure wieder.

Zusammenfassung.

1. Nach Eingabe von Arbutin per os tritt nur nach grösseren Gaben freies Hydrochinon, nie unverändertes Glukosid im Harne auf. Das Kaninchen vermag bei subcutaner Zuführung noch 0,4 g Arbutin pro Kilo Thier restlos zu zerlegen.

2. Im Sinne einer antiseptischen Wirkung auf den Harn besteht ein Nutzen des Arbutins, resp. der Folia uvae ursi nicht.

3. Nach Arbutineingabe findet sich nicht mehr Hydrochinonglukuronsäure im Harne als nach der entsprechenden Hydrochinonmenge.

4. Im Reagensglase vermag die Leber und Niere des Kaninchens, der Katze, des Schweines, nicht aber die entsprechenden Organe des Menschen oder Hundes, Arbutin und Salicin aufzuspalten. Es wird mittels eines besonderen Bestimmungsverfahrens für Hydrochinon gezeigt, dass jene Organe Umsetzungen bis 50 pCt. des zugesetzten Arbutins zu bewirken vermögen. Dieses Spaltungsvermögen ist organspecifisch.

5. Auch gepaarte Glukuronsäuren werden, wenn auch schwächer als Glukoside von Leber und Niere der verschiedensten Thierarten angegriffen. Dieses Zerlegungsvermögen ist unabhängig von gleichzeitiger Glukosidspaltung und der Thierart und tritt selbstständig und specifisch auf.

Literatur.

Bang, Biochem. Zeitschr. 1911.

Brahm, Zeitschr. f. phys. Chemie.

E. Fischer und Piloty, Bericht d. deutschen chem. Ges. **24.** 522. 1891.

Gonnermann, Arch. f. d. ges. Phys. **113.** 178. 1906.

Grisson, Dissertation citirt nach Maly's Jahresberichten. 1888.

Kobert und Fischer, Arch. f. d. ges. Phys. **99.** 157. 1903.

Kusumoto, Biochem. Zeitschr. **110.** 264. 1908.

Paul Mayer, Biochem. Zeitschr. **17.** 145. 1909.

Neuberg und Lachmann, Biochem. Zeitschr. **24.** 416. 1910.

K. Omi, Biochem. Zeitschr. **10.** 288. 1908.

J. Pohl, Arch. f. exp. Path. **41.** 97. 1898.

Salkowski und Neuberg, Zeitschr. f. phys. Chemie. **36.** 261. 1902.

Weith, Bericht d. deutsch. chem. Ges. **10.** 1877.

Wiechowski, Hofmeister's Beitr. **8.**, und Abderhalden's Handbuch d. biochem. Arbeitsmethode. **2.**



VIII.

Aus der chirurgisch-propädeutischen Klinik des Prof. W. A. v. Oppel in St. Petersburg.

Zur Lehre über den reducirten Kreislauf.

Von

Dr. **A. J. Heschelin.**

Der Ausdruck „reducirter“ oder wiederhergestellter Blutkreislauf wurde zuerst von Prof. W. A. v. Oppel gebraucht in dem vor der russischen chirurgischen Pirogoff'schen Gesellschaft im Januar dieses Jahres gehaltenen Vortrag über die Wiederherstellung des Kreislaufs in den unteren Extremitäten[1]). Er hält den Blutkreislauf für wiederhergestellt, wenn künstlich resp. auf operativem Wege die Strombreite des Blutzuflusses derjenigen des Blutabflusses entsprechend gross wird, oder mit anderen Worten, wenn gleichzeitig mit der Unterbindung des zuleitenden arteriellen Stammes, der die betreffende Körperregion versorgt, die entsprechende, meist gleichnamige Vene — der blutableitende Stamm — unterbunden wird.

Dem Chirurgen begegnet öfters die Nothwendigkeit, die wichtigen Arterien zu unterbinden, so z. B. bei chirurgischer Behandlung von Pseudoaneurysmen, bei Enucleation von umfangreichen Geschwülsten, bei Stillungen von Blutungen und dadurch eine wohl möglich danach folgende Gangrän zu gewärtigen; ausserdem wird mit Hülfe der Unterbindung versucht, die Qualen der an sog. willkürlicher Gangrän der unteren Extremitäten Leidenden zu lindern, indem man die Gefässe der Kniebeuge unterbindet, und auf diese Weise eine passive Hyperämie erzeugt (W. A. v. Oppel) — alles dies, zusammen mit rein theoretischen Erwägungen haben W. A. v. Oppel genöthigt, diese interessanten Fragen von rein experimenteller Seite zu beleuchten. Die von ihm an Hunden und Kaninchen angestellten Versuche — er hat bei ihnen gleichzeitig die Bauchaorta und die untere Hohlvene unterbunden (zur Controle dienten Thiere, denen man nur die Aorta unterbunden hat) — haben gezeigt, dass diese Thiere, bei denen ein reducirter Blutkreislauf sich bildete, dadurch, dass die venöse Strombreite der arteriellen entsprechend gross gemacht wird — diese an sich klinisch, wie pathologisch-anatomisch schwere Operation viel leichter vertrugen, als die Controlthiere mit der allein unterbundenen Aorta. Die meisten durch die Ischämie bedingten Symptome, wie Lähmungen oder Paresen der unteren Extremitäten, der Harnblase mit Erscheinungen der sog. Ischuria paradoxa, Blutungen in der Harnblase, im Rectum und im weiblichen Genitalapparat waren entweder sehr schwach ausgesprochen oder fehlten ganz.

1) W. A. v. Oppel, Zur Frage von der Wiederherstellung der Blutcirculation in den Extremitäten. Centralblatt f. Chirurgie. 1911. No. 21.



Diese Versuche, gering an Zahl, forderten zu wiederholten Beobachtungen auf. Ausserdem entstand eine interessante Frage: wie wird der Blutdruck durch die gleichzeitige Unterbindung der Venen und der Arterien beeinflusst.

Zu diesem Zwecke hat mir Prof. W. A. v. Oppel vorgeschlagen, seine Beobachtungen über die Unterbindung der Aorta fortzusetzen und noch Untersuchungen über den Blutdruck hinzufügen. Die Versuche wurden von mir an 49 Hunden, bei denen ich die Aorta und die untere Hohlvene unterbunden habe, vorgenommen; vor der Unterbindung setzte ich in die Schenkelarterie der Hunde dicht unterhalb des Abganges der Art. prof. femor. eine ⊥-förmige Canüle ein, die mittels einer Bleiröhre mit einem Quecksilbermanometer des Ludwig'schen Sphygmographen in Verbindung stand. Die Operation verlief wie folgt: dem in der Trendelenburg'schen Lage fixirten Thiere wurde unter Morphiumnarkose die mittlere Laparotomie gemacht, Aorta und untere Hohlvene im vorausbestimmten Unterbindungsgebiet, gewöhnlich ober- oder unterhalb der A. mesent. inf. isolirt, unter die beiden Gefässe die Ligatur geführt, dann das Thier in die horizontale Lage gebracht, in die isolirte A. femoralis einer der Hinterpfoten die ⊥-förmige Canüle, die an dem mit 5 proc. Lösung von Natr. citric. purissim. gefülltem System des Sphygmographen befestigt war, eingesetzt und auf diese Weise der normale Blutdruck bestimmt. Dann erst wurden die unter die Gefässe gebrachten Ligaturen bis zum Verschwinden des Lumens zusammengezogen — gewöhnlich wurde die Aorta zwischen zwei Ligaturen durchschnitten, — wobei in manchen Fällen zuerst die Aorta und nachher die Hohlvene zusammengezogen wurde, in anderen Fällen umgekehrt.

Unsere Versuche können in verschiedene Gruppen eingetheilt werden. Zur ersten Gruppe gehören Beobachtungen über den Blutdruck nach Unterbindung der Aorta allein, wobei die letztere zuerst unterbunden und nachher zwischen zwei Ligaturen gewöhnlich unterhalb des Abganges der Art. mesent. inf. durchschnitten wurde (Hunde 6, 7, 12, 14, 17, 18). Wir wählten absichtlich diesen Theil der Aorta um hämometrisch die noch von Pirogoff ausgesprochene Vermuthung, dass das Vorhandensein von sog. kurzen Anastomosen zwischen der Art. mesent. sup. und der Art. mesent inf. eine viel schnellere und vollkommene Entwickelung des collateralen Blutkreislaufs bedinge, nachzuprüfen. Zum Vergleich bedienten wir uns der Ergebnisse anderer Autoren, die die Aorta oberhalb der Bifurcation unterbunden haben, sowie eigener Beobachtungen. Bald nach der Zusammenziehung der ersten Ligatur begann die Quecksilbersäule des Manometers allmählich zu sinken, auf dem Sphygmogramm schwanden die Pulsschwankungen; von dem Moment der Zusammenziehung der zweiten Ligatur ab, stellte sich der Druck auf eine bestimmte Höhe ein, auf welcher er während der ganzen Dauer des Versuches bestehen blieb (ca. 20 Minuten). Nehmen wir für einen Hund von mittlerem Körpergewicht (13 kg) und guter Ernährung den normalen Blutdruck gleich 120 mm an, so sank der Blutdruck im Moment der Aortendurchscheidung bis zu 15 mm. Diese Zahl ist das arithmetische Mittel, welches wir aus einer Reihe von Versuchen gewonnen haben.



Diese Versuchsreihe gestaltet sich wie folgt:

	Normaler Druck	Nach Aortenunterbind.
Hund No. 6	120	18
„ „ 7	110	15
„ „ 12	100	10
„ „ 14	100	14
„ „ 17	130	15
„ „ 18	106	18

An diese Versuche könnte man noch diejenigen anreihen, wo nach 5 Minuten nach der Aortenunterbindung wir auch die untere Hohlvene unterbanden, denn Versuche haben gezeigt, dass wenn der Blutdruck nach der Unterbindung der Aorta eine bestimmte Höhe erreicht hat, so bleibt er auf derselben während der ganzen Versuchsdauer stehen.

	Normaler Druck	Nach Aortenunterbind.
Hund No. 8	126	44
„ „ 9	110	18
„ „ 10	110	10
„ „ 11	90	13
„ „ 13	130	12

Wie ersichtlich, fällt der Druck durchschnittlich bis zu 15 mm. Eine Ausnahme stellt die Beobachtung über den Hund No. 8 dar, wo nach der Aortenunterbindung der Druck nur bis zu 44 mm sank. Dieser Versuch ist noch in der Beziehung interessant, dass er den Fehler von Sonnenburg wiederholt, der behauptete, der Druck nach der Unterbindung der Bauchaorta sinke nie sehr niedrig, sondern erreiche, nachdem er bis 66 mm gesunken wäre, nach 300 Secunden schon wieder die Norm . In unserem Falle stieg der bis 44 mm gesunkene Blutdruck sogar nach 24 Stunden nur noch auf 10 mm; wie bei uns, so auch bei Sonnenburg, würde der nicht normale hohe Druck wohl aus einer Ursache entstanden sein und zwar: die Zusammenschnürung der Aorta würde nicht vollkommen und in Folge dessen das Gefässlumen nicht aufgehoben gewesen sein. Beim Hunde No. 8 ist es uns aus rein technischen Gründen nicht gelungen, die zweite Ligatur unterzubringen, um, wie immer, das Gefäss zwischen den Ligaturen anzuschneiden. Aehnlich erklärt auch Katzenstein, dessen Untersuchungsresultate den unsrigen fast analog ausfielen, den Unterschied zwischen seinen und Sonnenburg's Beobachtungen.

Die zweite Gruppe von Versuchen umfasst die Unterbindung der Aorta und der unteren Hohlvene gleichzeitig, wobei diese Gruppe in zwei Unterabtheilungen zerlegt werden muss: 1. die Unterbindung der Aorta und nach 5 Minuten die der unteren Hohlvene, und 2. die Unterbindung der unteren Hohlvene und nach 5 Minuten die der Aorta. Durch diese Art der Versuchsanordnung sollte nachgeprüft werden, ob die schnelle Anämisirung der unteren Extremitäten bei Aortenunterbindung durch die ansaugende Kraft der unteren Hohlvene bedingt ist, ein Umstand, dem W. A. v. Oppel in seiner Theorie des reducirten Blutkreislaufs eine besondere Bedeutung beimisst.

Untergruppe A.

	Normaler Druck	Unterbindung der Aorta	Unterbindung der unt. Hohlvene
Hund No. 8 . . .	126	44	54
„ „ 9 . . .	110	18	27
„ „ 10 . . .	110	10	18
„ „ 11 . . .	90	13	32
„ „ 13 . . .	130	12	24

D. h. nach der Aortenunterbindung mit nachfolgender Unterbindung der unteren Hohlvene erreichte der Druck höhere Zahlen — im Mittel 10 mm mehr — als nach der Unterbindung der Aorta allein. Schliessen wir die Beobachtung über den Hund No. 8, von welcher oben die Rede war und welche wir doch anführten, denn auch dort ist der Unterschied nach der Unterbindung beider Gefässe deutlich, aus, so wird die mittlere Druckhöhe gleich 25 mm, i. e. $^1/_4$ der normalen zu setzen sein.

Untergruppe B.

	Normaler Druck	Unterbindung der unt. Hohlvene	Unterbindung der Aorta
Hund No. 29 . . .	126	132	38
„ „ 30 . . .	128	135	32
„ „ 31 . . .	128	136	34

i. e. die mittlere Druckhöhe ist gleich 35 mm. Vergleichen wir diese Zahlen mit den oben angeführten, so ersehen wir, dass, wenn nur 5 Minuten lang die untere Hohlvene offen bleibt, der Druck auf 10 mm sinkt.

Um endlich zu prüfen, ob die Unterbindungsstelle der Aorta ober- oder unterhalb des Abganges der Art. mesent. inf. von Einfluss auf den Druck ist, stellten wir sechs Versuche an: Bei Hunden No. 15 und 16 unterbanden wir die Aorta allein, bei No. 27 und 32 zuerst die Aorta und dann die untere Hohlvene, bei No. 33 und 35 umgekehrt. Wir bekamen folgende Resultate:

	Normaler Druck	Unterbindung der Aorta	Unterbindung V. C. inf.
Hund No. 15	115	12	
„ „ 16	120	14	
„ „ 27	120	15	20
„ „ 32	130	12	18
		V. C. inf.	der Aorta
„ „ 33	110	116	22
„ „ 35	115	124	35

Auch hier führte die vorherige Unterbindung der unteren Hohlvene zur Steigerung des Blutdruckes. Was die Frage über den Vorzug der Unterbindung ober- oder unterhalb der Art. mesent. inf. anlangt, so folgt aus dem Vergleich der von uns in beiden Fällen gewonnenen Ergebnisse, dass der höheren Unterbindung, oberhalb der Art. mesent. inf. der Vorzug zu geben ist. Ob dieser Umstand Pirogoff's Anschauungen bestätigt, kann man definitiv nur auf Grund unserer hämometrischen Beobachtungen nicht sagen, dazu sind noch andere Untersuchungen nothwendig.

Wenn der Effect der gleichzeitigen Unterbindung der Aorta und der unteren Hohlvene resp. jeder Arterie und der gleichnamigen Vene in



einer Steigerung des Blutdrucks sich äussert, so war von Interesse weiter zu verfolgen, ob sich dieselbe Erscheinung nach einem bestimmten Zeitraum constatiren lassen würde, mit anderen Worten, durch Blutdruckmessungen festzustellen, welchen Einfluss eine solche Unterbindung auf die Entwickelung des collateralen Blutkreislaufs ausüben könnte. Zu diesem Zweck wurde von uns eine Reihe langdauernder Versuche angestellt: wir unterbanden die Aorta und die untere Hohlvene und nach einem gewissen Zeitraum bestimmten wir wie üblich den Blutdruck zuerst auf der einen und dann auf der anderen Hinterpfote des Hundes. Jeder Hund diente uns somit zur zweimaligen Bestimmung des Blutdrucks; den normalen Druck stellten wir vorher nicht fest, denn sonst würden wir nicht im Stande gewesen sein, jeden Hund zwecks Blutdruckbestimmung auszunützen, was uns aber für den Vergleich der gewonnenen Resultate sehr wichtig erschien. Viel werthvoller freilich wären die an einem und demselben Hunde erzielten Resultate zu vergleichen. Aus technischen Gründen war dies unmöglich, und wir waren gezwungen eben auf diese Weise zu verfahren; wie Katzenstein es vermochte an einem Hunde 5 Mal den Blutdruck zu messen, können wir nicht begreifen.

Wie auch in den ersten Versuchen dienten uns zur Controle Hunde, bei denen wir nur die Aorta unterbanden, die Blutdruckbestimmung bald nach der Unterbindung der Aorta und dann nach 24 Stunden ergab bei ihnen folgende Resultate:

	Unterbind. der Aorta	Blutdruck nach 24 Stunden
Hund No. 14 . . .	14	28
„ „ 17 . . .	15	40
„ „ 18 . . .	18	45

Die Unterbindung der Aorta und der unteren Hohlvene.

	Druck nach Unterbind.	nach 24 Stunden
Hund No. 8	54	64
„ „ 9	27	46
„ „ 10	18	32
„ „ 13	24	68
„ „ 11	32	40

Bei der ersten Gruppe der Hunde, bei denen nur die Aorta allein unterbunden war, steigt durchschnittlich der Druck nach 24 Stunden bis zu 40 mm (dieselben Zahlen bekam auch Katzenstein), wobei die Drucksteigerung weder vom normalen bei der Unterbindung vorhandenen Blutdrucke abhängt, noch vom Niveau, bis zu welchem er nach der Unterbindung gesunken ist. Diese Schwankungen sind individuell verschieden und hängen von einer Reihe von Momenten ab, wie: vom Allgemeinzustand des Hundes, seinem Alter und hauptsächlich von der Menge der vorhandenen Anastomosen. Die angedeuteten Schwankungen sind besonders scharf in der zweiten Gruppe ausgeprägt, wo Aorta und untere Hohlvene unterbunden waren. Wenn wir den Hund No. 8, bei welchem die Aortenunterbindung unvollkommen ausfiel und der Blutdruck nach 24 Stunden nur 10 mm höher stieg, ausschliessen, so finden wir, dass bei den übrigen (Hunde No. 9, 10, 13) der Druck nach 24 Stunden



sich verdoppelte oder sogar die Hälfte des normalen erreichte; beim Hunde No. 22 stieg der Druck nach 24 Stunden nur auf 8 mm, was vielleicht durch den Schwächezustand, herbeigeführt durch die vorausgegangene und nicht gelungene Morphiumäthernarkose, zu erklären wäre.

Schon nach 24 Stunden nach der Operation beginnt der Unterschied im Drucke bei Hunden mit unterbundener Aorta allein und bei denjenigen, bei welchen Aorta und untere Hohlvene zusammen unterbunden sind, sich auszugleichen; in jenen und diesen Fällen suchen die compensatorischen Kräfte des Organismus den des Blutes beraubten Körperregionen am meisten Nährmaterial zuzuführen.

Während der ersten Woche nach der Unterbindung steigt der Blutdruck wie folgt:

Die Unterbindung der Aorta allein.

Ist der Druck bald nach der Unterbindung durchschnittlich 15 mm gleich, so beträgt er

nach 24 Stunden	28, 40, 45 mm
„ 48 „	28 mm
„ 72 „	35—37 mm [1])
„ 96 „	40—45 „
„ 120 „	62—68 „
„ 144 „	70—76 „

Katzenstein bekam bei seinen Hunden annähernd dieselben Resultate, i. e. auch er constatirte, dass das Maximum der Blutdrucksteigerung auf die ersten 24 Stunden fällt; die nachträglichen Erhöhungen des Druckes vollzogen sich sehr langsam, wobei man manchmal nach 24 Slunden und länger keine Drucksteigerung constatiren konnte. Seine Versuche, wie auch unsere, waren nothgedrungen an mehreren Hunden angestellt, was zweifellos, weil von individuellen Schwankungen abhängig, die erhaltenen Endzahlen beeinflusst hat. Und wenn z. B. sich herausstellte, dass der Blutdruck bei einigen Hunden am 3. Tage niedriger, als bei anderen am 2. Tage war, so änderten diese Thatsachen an der Grundregel nichts und zwar an der Thatsache der Drucksteigerung in den ersten 24 Stunden, wenn der Organismus, durch die scharfe Noth getrieben, sich Selbsthilfe zu verschaffen, alle seine Kräfte anspannt, um den in seinem Haushalt gestifteten Schaden zu decken.

Die Unterbindung der Aorta und der unteren Hohlvene.

Ist der Druck durchschnittlich nach der Unterbindung gleich 30 mm, so beträgt er

nach 24 Stunden	32, 46, 58 mm
„ 48 „	33— 36 mm
„ 72 „	39— 43 „
„ 96 „	45— 52 „
„ 144 „	89—100 „
„ 168 „	91—100 „

Wir ersehen daraus, dass das Maximum des Druckzuwachses in die ersten 24 Stunden fällt. Die folgenden Zahlen deuten auf eine relativ

1) Zahlen, die mit dem Zeichen — verbunden sind, zeigen die respiratorischen Schwankungen des Druckes.



langsame Steigerung des Druckes hin. Es ist interessant, hervorzuheben, dass nach 120 und 144 Stunden i. e. nach 5—6 Tagen der Druck fast die Norm erreicht, d. h. man kann den Process der Wiederherstellung des collateralen Blutkreislaufs für vollendet ansehen.

Beim Vergleich der beiden angeführten Tabellen fällt auf, dass die Schnelligkeit des Druckzuwachses in der zweiten Tabelle viel intensiver ist als in der ersten, d. h. wir setzen den Organismus durch Bildung von reducirtem Kreislauf in günstigere Bedingungen für die Ausarbeitung des collateralen Kreislaufs.

Wenn wir auch den von uns gewonnenen Zahlen keine absolute Bedeutung beimessen, so möchten wir doch auf diese hinweisen zur Bestätigung des Grundgedankens unserer Arbeit. Weitere Resultate unserer Messungen haben Folgendes ergeben:

Die Aortenunterbindung[1]).

	Druck
Nach 1 Woche	68— 72 mm
„ 1 Monat	77— 87 „
„ 2 „	81— 90 „
„ 4 „	125—133 „

Die Unterbindung der Aorta und der unteren Hohlvene.

	Druck
Nach 1 Woche	89—100 mm
„ 3 „	65— 70 „
„ 4 „	83— 85 „
„ 6 „	93— 97 „
„ 2 Monaten	116—126 „
„ 84 Tagen	126—130 „
„ 4 Monaten	120—130 „

Katzenstein, der analoge Messungen vornahm, bekam folgende Zahlen:

	Druck
Nach 20 Tagen	55— 65 mm
„ 30 „	85 „
„ 50 „	110 „
„ 94 „	115—120 „

Nun zur klinischen und pathologischen Beobachtung über unsere 46 Hunde! Es ist zunächst hervorzuheben, dass bald nach dem Erwachen des Hundes man schon den Unterschied im klinischen Bilde zwischen dem Thiere constatiren konnte, bei dem man nur die Aorta unterbunden hat, und demjenigen, bei welchem Aorta und untere Hohlvene zusammen unterbunden waren. Das Hauptsymtom des Stenson'schen Phänomens besteht bekanntlich in der Lähmung der unteren Extremitäten und, wie die letzten Untersuchungen gezeigt haben, ist diese Paralyse durch die Ischämie bedingt. In der That konnte man beim Hunde mit durchschnittener Aorta, selbstverständlich unabhängig von der Stelle der Durchschneidung, bald nach dem Erwachen die deutlich ausgesprochene

1) Der für die 3—6 wöchentliche Beobachtung bestimmte Hund starb an Lungenentzündung am 18. Beobachtungstag.



Lähmung der unteren Extremitäten constatiren. Der Hund liegt in der charakteristischen Weise ausgestreckt und erinnert an den zum Hüpfen bereiten Frosch. Beim Versuch sich aufzurichten gehorchen ihm zwar die Vorderpfoten, die hinteren schleppen sich aber hülfslos, als ob sie hyperabducirt wären, mit. Dieser Zustand dauerte verschieden lange, von 12 bis 72 Stunden, wobei die Bewegungen sich ausserordentlich langsam wiederherstellten. Hunde mit gleichzeitiger Unterbindung der Aorta und der unteren Hohlvene, nachdem sie sich von der Morphiumnarkose erholt hatten, richteten sich gewöhnlich auf, und nur dabei befanden sich bei einigen die hinteren Extremitäten im Zustande der Parese — die Beine des Hundes, nach der richtigen Bemerkung Oppel's, vollzogen schwimmartige Bewegungen, verflochten sich mal und blieben bei Gehversuchen eine hinter die andere stecken. Bei anderen waren die beschriebenen Erscheinungen noch schwächer ausgesprochen: die Thiere machten beim Gehen den Eindruck, als ob sie sehr geschwächt wären, sie taumelten auf den hinteren Extremitäten, hier und da fielen sie um und richteten sich wieder auf. Bei fast allen Thieren der zweiten Kategorie stellten sich bereits am Ende des zweiten Tages die Bewegungen wieder her, und zwei Hunde machten schon 6 Stunden nach der Operation den Eindruck von normalen Hunden. Ferner ist noch eine interessante Thatsache hervorzuheben: bei allen Hunden mit unterbundener Aorta konnten wir bis zu 3 Tagen dauernde Erscheinungen der Ischruria paradoxa beobachten, bei manchen kam noch blutiger Stuhlgang hinzu. Dieses Symptom, besonders das erstere, fehlte bei Hunden mit unterbundenen beiden Gefässen ganz, nur bei einem Hunde (No. 42) entwickelte sich am zweiten Tag nach der Operation eine Gangrän, wahrscheinlich septischen Ursprungs, der Harnblase, des Colon und des Rectums. Drei Hunde verloren wir an sog. Herzinsufficieez: bei zwei Hunden war die Aorta unterbunden, bei einem die Aorta und die untere Hohlvene. Bei der Obduction dieser Thiere hat sich herausgestellt, dass die Todesursache, da irgend welche objectiven Symptome fehlten, im Herzen zu suchen ist, das den neuen erhöhten Forderungen, die ihm durch die neuen Bedingungen des Blutkreislaufs gestellt worden sind, nicht Stand halten konnte. Es ist durch diesen letzten Umstand auch der hohe Procentsatz der Thiersterblichkeit, die alle Experimentatoren constatiren, die das Stenson'sche Phänomen studirten, zu erklären. Katzenstein, der näher diese Erscheinung studiren wollte, fand, dass das linke Herz des Thieres, welchem man die Bauchaorta unterbunden hat, nach 3 Monaten so stark hypertrophirt, dass es das rechte Herz zusammenpresst. Versuche an Kaninchen haben gezeigt, dass die Todesursache der letzteren in der acuten Dilitation des Herzens zu suchen ist. Die Schwierigkeit, solche Versuche anzustellen, liegt in der Unmöglichkeit, die durchschnittliche Dicke der Herzwandung bei Controlthieren festzustellen, wir vermochten deshalb nicht diesen interessanten Beobachtungen nachzugehen, dennoch konnten wir unzweifelhaft die ins Auge springende Hypertrophie des linken Herzens der über 2 Monate am Leben gebliebenen Thiere constatiren. Wie bekannt, ist der Locus minoris resistentiae nach Unterbindung der Bauchaorta die Urogenital-



sphäre: die Harnblase, die uterinen Adnexe und das Rectum. Die Obduction hat uns gelehrt, dass auch hier das pathologisch-anatomische Bild dieser Organe bei Thieren mit unterbundener Aorta sich wesentlich vom Bilde unterscheidet, welches wir in denselben Organen bei Thieren mit der doppelten Gefässunterbindung antreffen. In den ersten 4 Tagen nach der Aortenunterbindung kann man bei diesen Hunden Folgendes constatiren: die Harnblase stark ausgedehnt mit trüber oft sanguinolenter Flüssigkeit gefüllt. Ihre Schleimhaut ist anämisch, an manchen Stellen, besonders am Fundus, und am Collum hie und da Blutextravasate. Aus diesen hämorrhagischen Stellen bilden sich zu verschiedener Zeit — nach ca. 4 Tagen — nekrobiotische Herde, die nicht selten die ganze Dicke der Wandung der Harnblase durchdringen und zur Perforation derselben führen (wir haben niemals eine solche Perforation beobachten können,sie entwickelte sich beim Oppel'schen Hunde No. 4, Katzenstein beschuldigt auch die Perforation als die unmittelbare Todesursache der Thiere); der seröse Ueberzug ist blass und ist weniger mit Blutextravasaten versehen als die Schleimhaut. Die Schleimhaut der Tuben in den vom Uterus entfernten Stellen ist mit Ekchymosen, die nicht selten confluiren, besäet. Diese Ekchlymosen befinden sich submucös und dringen nicht durch alle Schichten der Tuben durch; dieselben Erscheinungen werden im Rectum beobachtet, wobei auch die Serosa des Darmes, deren Gefässe stark injicirt und geschlängelt angetroffen werden, von den hämorrhagischen Herden befallen wird. Bei Obduction von 19 Hunden, bei denen wir die Aorta und die untere Hohlvene unterbunden haben, konnte man die ersterwähnten Veränderungen nicht auffinden. Die Harnblase befand sich im Zustand maximaler Schrumpfung; seine Schleimhaut bot ein charakteristisches Bild dar: den Gefässen entlang zogen hügelförmige Streifen — stark erweiterte Venen, die am 3. und 4. Tag nach der Unterbindung dieser ganzen Region der Schleimhaut das Aussehen eines Blumenkohls verliehen, Gebilde, die wir bei sich zweigenden Geschwülsten dieser Gegend zu beobachten gewohnt sind. Ausser diesen Erscheinungen haben wir in den Organen des Hypogastriums keine Veränderungen beobachten können.

Aus unseren Versuchen lassen sich folgende Schlüsse ziehen:

1. Die gleichzeitige Unterbindung der Aorta und der unteren Hohlvene bei Hunden ruft bei ihnen geringere Störungen hervor und wird von ihnen besser vertragen, als die Unterbindung der Aorta allein.

2. Nach Unterbindung der Aorta und der unteren Hohlvene befinden sich die unteren Extremitäten und die Bauchorgane des Hypogastriums infolge der schnellen Steigerung des Blutdrucks in den ersten 24 Stunden nach der Operation in besseren Ernährungsbedingungen und für die Wiederherstellung des gestörten Blutkreislaufs, als Hunde, bei denen nur die Aorta allein unterbunden ist.

3. Unsere Bestimmungen des Blutdruckes bestätigen die Richtigkeit der Theorie des reducirten Blutkreislaufs, die bestrebt ist, durch Regulirung der Zufluss- und Abflussstrombreite des Blutes die entbluteten Körperregionen in bessere Ernährungsbedingungen zu setzen.



IX.

Aus der medicinischen Klinik der Uuiversität zu Pavia
(Director: Prof. C. Forlanini).

Die Oberflächenspannung der Exsudate und Transsudate.

Von

Dr. **U. Trevisan,**
Assistenzarzt.

Ich weise zunächst kurz auf die Bedeutung des Namens Oberflächenspannung hin, obgleich man in medicinischen Kreisen und ganz besonders in letzter Zeit bereits davon gesprochen hat.

Zwischen den Molekülen einer Flüssigkeit werden gegenseitige Anziehungskräfte ausgeübt, welche man mit dem Namen Cohäsions-, oder Innerer, oder Binnen-Druck benannt hat. Ein Molekül, welches in Mitten der im Gleichgewicht sich befindenden Flüssigkeit gelegen ist, ist den Anziehungskräften der naheliegenden Moleküle unterworfen. Diese Kräfte heben einander auf, da sie gleichnamig und entgegengesetzt sind.

Dies tritt für ein sich nahe an der Oberfläche befindendes Molekül nicht ein, denn es ist Kräften unterworfen, welche nicht aufgehoben werden, und es daher gegen das Innere ziehen. Da in diesen Umständen sich alle Moleküle befinden, welche in der an der Oberfläche liegenden Schicht eingeschlossen sind, und da die Dicke dieser Schicht gleich der höchsten Entfernung ist, in der die molekularen Kräfte ausgeübt werden, so befindet sich die Oberfläche der Flüssigkeit in einem Zustand von Spannung ungefähr so wie ein gespanntes dünnes elastisches Häutchen, welches dazu neigt sich zusammenzuziehen, aber nicht leicht zerreisst. Die Resultante dieser Kräfte, denen die an der Oberfläche einer Flüssigkeit befindlichen Moleküle unterworfen sind, wird Oberflächenspannung genannt. Sie hängt natürlich von der Intensität der Molekularkräfte ab und infolgedessen von der Beschaffenheit der Flüssigkeit. Die Oberflächenspannung ist daher eine Constante wie das specifische Gewicht, die specifische Wärme, die elektrische Leitungsfähigkeit u. A.

In der Klinik wurde das Studium der Oberflächenspannung für verschiedene Zwecke von Frenkel und Cluzet, Bardier, Buffa, Grünbaum, Billard, Perrin, Traube und Blumenthal, Ascoli und Izar angewandt. Unter diesem Gesichtspunkt habe ich die Exsudate und Transsudate untersucht, in der Hoffnung — in welcher ich mich auch nicht getäuscht sah —, einige differentielle Kennzeichen zu erhalten. Unter den vielen Methoden, welche dazu geeignet sind die Oberflächenspannung zu bestimmen und die ich der Kürze halber nicht nenne, habe ich als die einfachste die stalagmometrische Tropfenmethode von Traube angewendet. Ich deute hier nur kurz ihr Princip an, und was Beschreibung und Gebrauch des Apparates anbetrifft weise ich auf die Arbeiten von Traube.

Eine Flüssigkeit, welche langsam aus der Oeffnung eines Rohres tritt, bildet eine Blase, deren Volumen sich so lange vergrössert, bis ihr Gewicht den Werth der Oberflächenspannung, welche längs des Randes der Oeffnung ausgeübt wird, übertroffen hat. Das Gewicht des Tropfens wird offenbar proportional sein dem Werthe der Oberflächenspannung der Flüssigkeit und dem Durchmesser der Oeffnung. Um daher die Oberflächenspannung der verschiedenen Flüssigkeiten vergleichen zu können, genügt es, bei Benutzung des gleichen Rohres, die verschiedenen Gewichte der Tropfen zu vergleichen (Ostwald); oder einfach die Anzahl der Tropfen zu zählen, die von dem gleichen Volumen verschiedener Flüssigkeiten gebildet werden (Traube). In diesem Falle sind natürlich die Oberflächenspannungen entgegengesetzt proportional der Anzahl der Tropfen.

Bei meinen Untersuchungen von Flüssigkeiten verschiedenen specifischen Gewichtes, habe ich, obgleich bei den Differenzen dieses nur die Decimalstellen in Betracht kommen konnten, der grösseren Genauigkeit halber die Oberflächenspannung proportional zu $\frac{P}{n}$, wo n die Anzahl der Tropfen und P das specifische Gewicht ist. Nachdem ich dieses Verhältnis für destillirtes Wasser bei 15° festgestellt hatte, habe ich es als Einheit angenommen und habe darauf die Verhältnisse $\frac{P}{n}$ bezogen, welche ich für die verschiedenen Flüssigkeiten nach und nach bestimmte. Ich glaubte nicht den absoluten Werth bestimmen zu müssen, da ich der zu untersuchenden Flüssigkeit, um die Gerinnung zu verhindern, Substanzen zufügte, welche, wenn sie auch nicht comparative Resultate veränderten, nothwendigerweise die absoluten ändern müssten.

Zu je ca. 10 Flüssigkeit fügte ich ca. 1 einer 10proc. ganz reinen, neutralen citronensauren Na-Lösung zu, um die Gerinnung zu verhindern. Vorher unternommene Experimente hatten mich vergewissert, dass dieser übrigens nothwendige Zusatz die Oberflächenspannung nur um Bruchtheile von Tropfen verändert. Die Bestimmungen werden fast alle bei gleicher Temperatur unternommen; in einigen Fällen nahm ich die nothwendigen Verbesserungen vor. Ich suchte immer zu verhindern, dass Luftzug oder Staub die Resultate veränderten. Für jede Flüssigkeit wurden drei Bestimmungen unternommen und von ihnen (sie waren fast immer übereinstimmend und die höchsten Differenzen betrugen $^1/_2$ Tropfen), wurde der Durchschnitt gebildet. Der Stalagmometer war zuvor sorgfältig mit Salzsäure, destillirtem Wasser und Alkohol gewaschen und im Ofen getrocknet worden.

Die von mir untersuchten Flüssigkeiten waren 45. Bei allen zog ich in Betracht: das specifische Gewicht (pyknometrische Methode), die Quantität an Eiweiss, die Rivalta'sche Untersuchung, das Sediment, die klinischen Merkmale und in einigen Fällen auch die Sectionsbefunde. Aus allen diesen Elementen bildete ich mir meistens ein klares und sicheres Urtheil über die Beschaffenheit der untersuchten Flüssigkeit. Von denjenigen Fällen, in welchen ich mir ein sicheres Urtheil nicht bilden konnte oder besser, in welchen die Zusammensetzung in ihren Grundzügen sich widersprach, werde ich eingehend sprechen.

Die Bestimmungen wurden theils mit einem Stalagmometer unternommen, welcher 43,5 Tropfen für destillirtes Wasser bei 15° gab, theils



mit einem auf $^1/_{40}$ graduirten Stalagmometer, welcher 50,3 Tropfen gab. Der grösseren Klarheit halber beziehen sich die unten angeführten Resultate alle auf den ersten Stalagmometer. (Siehe die Tabelle).

	Diagnose	Specifisches Gewicht	Albumin pCt.	Rivalta'sche Probe	Tropfenzahl bei 15°	Werthe der Oberflächenspannung	Cytodiagnose
1	Pleurit. tuberc.	1,022	4,6	+	49,5	0,895	Die Lymphocyten wiegen vor — selten sind die Polynucleären — einige Epithelzellen.
2	do. (a frigore?) . .	1,020	4,8	+	48,2	0,917	Lymphocyten und Polynucleäre in gleicher Anzahl.
3	do. tuberc.	1,021	4,8	+	48,1	0,921	Lymphocyten in grossem Uebergewicht.
4	do. do.	1,021	5,0	+	48,6	0,921	do.
5	do. do.	1.021	5,2	+	48,7	0,921	do.
6	do. do.	1,021	4,9	+	48,6	0,921	do.
7	Bauchfell-Carcinom . .	1,016	3,8	+	49,0	0,900	Neugebildete Zellen — Lymphocyten u. Polynucleäre in gleicher Anzahl.
8	Pleurit. a frigore . . .	1.020	4,2	+	49,2	0,904	Zahlreiche Leukocyten, theils mononucleäre — einige r. Blutkörp.
9	Bauchfell-Carcinom . .	1,016	3,6	?	49,2	0,900	Sehr zahlreiche neugebildete Zellen und r. Blutkörp.
10	Pleurit. a frigore . . .	1,026	5,8	+	49,4	0,908	Seltene Mono- und Polynucleäre.
11	do. tuberc.	1,026	5,7	+	49,8	0,908	Sehr zahlreiche Lymphocyten.
12	Symptomat. Hydrocele, Epididymitis tuberc. .	1,020	3,8	+	47	0,943	Einige w. Blutkörp. und Epithelzellen.
13	Pleurit. rheumat. . . .	1,020	4,0	+	49,2	0,900	Zahlr. Polynucl.: seltene Mononucleäre.
14	do. tuberc.	1,015	3,6	+	48,6	0,904	Die Lymphocyten wiegen vor — einige r. Blutkörp.
15	do. Polyserositis tub.	1,015	3,8	+	48,9	0,900	do.
16	do. tuberc. . . : .	1,020	4,0	+	49,2	0,904	do.
17	Peritonitis — Polyserositis	1,015	4,2	+	49,0	0,900	Mono- u. Polynucleäre, zieml. zahlreich.
18	Pleurit. Neubild. . . .	1,019	5,0	?	49,1	0,900	Sehr zahlreiche r. Blutkörp. — einige Epithelzellen.
19	do. tuberc.	1,021	4,9	+	49,0	0,904	Lymphocyten in absolut. Uebergewicht.
20	do. postyphöse . .	1,023	5,5	+	48,8	0,908	Die Polynucleären wiegen vor.
21	do. in Spontan-Pneumothorax . .	1,020	4,7	+	48,2	0,917	Zahlreiche Polynucleäre.
22	Bauchfell-Carcinom . .	1,017	3,8	+	47,3	0,935	Einige neugebildete Zellen — zahlreiche r. Blutkörp.
23	Ascites — Lebercirrhose	1,008	0,82	—	45,5	0,960	Reichliches r. Sediment — seltene und in gleicher Anzahl Mono- und Polynucleäre — Epithelzellen.
24	do. do.	1,007	0,93	—	45,4	0,956	do.
25	do. do.	1,006	0,70	—	45,5	0,952	Seltene r. und w. Blutkörp.
26	do. do.	1,011	1,5	—	44,9	0,952	Die Lymphocyten wiegen vor — zahlreiche Epithelzellen.
27	do. do.	1,009	1,1	—	44,6	0,982	do.
28	Hydrothorax—Herzkrankh.	1,013	1,7	—	45,6	0,965	Seltene r. und w. Blutkörp.
29	Ascites — Lebercirrhose	1,007	0,98	—	45,4	0,956	Zahlreiche Lymphocyten — r. Blutkörp. und Abschilferungszellen.
30	do. do.	1,016	1,1	—	45,6	0,969	do.
31	Ascites chylös. — Bauchfell-Carcinom	1,010	1,0	?	46,3	0,904	Zahlr. Epithel- u. neugebildete Zellen: seltene r. Blutkörp. — zahlr. Polynucleäre mit Fettgranulationen.
32	Ascites — Leberadeno-Carcinom	1,010	1,1	+	46,9	0,904	W. Blutkörp. ziemlich zahlreich — seltene r. und neugebildete Zellen.
33	Ascites — Herzkrankh. .	1,011	1,4	—	45,3	0.969	Lymphocyten wiegen vor.
34	do. — Lebercirrhose	1,007	0,88	—	45,4	0,956	Lymphocyten — zahlr. r. Blutkörp., nicht selt. die Abschilferungszellen.



Zusammenfassend: In 22 Exsudaten erhielt ich eine Tropfenzahl von einem Minimum von 47 bis zu einem Maximum von 49,8 und Werthe der Oberflächenspannung von 0,895 bis 0,943; in 11 Transsudaten schwankte die Tropfenzahl von 44,6 bis 45,6 und die Oberflächenspannung von 0,952 bis 0,982. In den Transsudaten ziehe ich die von den Flüssigkeiten No. 31—32 gegebenen Werthe nicht in Betracht aus Gründen, die ich darlegen werde. Was die Exsudate anbetrifft, so bemerke ich, dass der höchste Werth der Oberflächenspannung von einer Flüssigkeit von symptomatischer Hydrocele gegeben wurde, dass aber die Werthe der anderen Flüssigkeiten beträchtlich niedriger sind.

Welches sind die Gründe der Unterschiede der erhaltenenen Werthe der Exsudate und Transsudate?

Dass der Unterschied des specifischen Gewichtes nicht in Betracht genommen werden darf, scheint mir durch die Thatsache erwiesen, dass die Differenzen minimal sind, aber vor Allem dadurch, dass ich sie immer berücksichtigt habe.

Das Eiweiss bewirkt bekanntlich eine Verminderung der Oberflächenspannung: die erste und zugleich am meisten einleuchtende Annahme, die sich uns bietet, ist die, dass die Differenzen der Oberflächenspannung an die verschiedenen Procentsätze von Eiweiss gebunden sind. Ich habe mich aber davon überzeugen können, und in dieser Beziehung theile ich die Ansicht anderer Autoren, dass das Eiweiss in NaCl-Lösung die Oberflächenspannung um ganz wenig vermindert und jedenfalls nicht in proportionalem Grade. Aus diesem Grunde glaubte ich nicht andere Methoden, ausser der wenn auch ungenauen von Esbach, gebrauchen zu müssen, um die Quantität an Eiweiss zu bestimmen.

Ebenso schliesse ich aus, dass der mehr oder minder grosse Reichthum an morphologischen Elementen in der Flüssigkeit einen besonderen Werth haben kann. Ich fand weder jemals ein enges und constantes Verhältniss zwischen ihrer Anzahl und der Oberflächenspannung und konnte sogar oft Ascitesflüssigkeiten beobachten, die sehr reich an Elementen waren, noch gab mir die Untersuchung der physikalischen Beschaffenheit der Flüssigkeit, wenn sie auch vorher lange Zeit centrifugirt worden war, grössere Differenzen als Tropfenbruchteile.

Auch der Beschaffenheit der Elemente kann man dies nicht zuschreiben: die Flüssigkeiten No. 13 und 21 waren reich an polynucleären Zellen, die No. 1, 3, 11 und 19 an Lymphocyten, die No. 7, 9, 31 sehr reich an neugebildeten Elementen, No. 18 und 23 an Hämatin. So haben auch Traube und Blumenthal gefunden, dass das Blut und sein Serum dieselbe Anzahl Tropfen geben.

Die Glykose, der Brenzessiggeist, die Harnsäure, der Harnstoff, die Calciumsalze, — chemische Elemente, aus welchen einige sich ein differentiales Urtheil zwischen Exsudaten und Transsudaten bilden wollten, dürfen nicht berücksichtigt werden, da sie entweder in absoluter Weise dieser oder jener Klasse von Flüssigkeiten angehören, oder weil sie keinen wirklichen Einfluss auf die Oberflächenspannung der Flüssigkeiten ausüben, wo sie sich befinden.



Auf zwei Substanzen dagegen müssen wir unsere Aufmerksamkeit richten: eine ist — wie ich schon früher bemerkt habe[1]) — das Pepton, die andere das Paraglobulin.

Die Anwesenheit von enzymatischen Processen verschiedener Natur in den Ergüssen und die verschiedenen Grade, in welchen sie sich in den entzündbaren und mechanischen Flüssigkeiten entwickeln, ist uns bekannt. Ich möchte auf die Arbeiten von Umber, Schulz, Galdi, Breccia hinweisen über die Autolyse, welche sehr wahrscheinlich und zum grossen Theile auf ein eiweisszersetzendes Ferment zurückzuführen ist, auf die von Galletta und Breccia über die Eiweissverdauung, auf die Beobachtungen von Zeri, Memmi, Santini und Romani über die Lipase, von Galletta über die Amylase.

Wenn wir die Resultate dieser Arbeiten betrachten, richtet sich unsere Aufmerksamkeit auf die Thatsache, dass die Autolyse und die Proteolyse in den Exsudaten mehr hervortritt; und wenn wir in Betracht ziehen, dass zwischen den Producten der ersteren sich die Albumosen befinden, und dass letztere eine Ursache der Bildung der Albumosen und Peptone ist, Substanzen, welche die Oberflächenspannung stark vermindern (in viel hörerem Grade als das Eiweiss), — so ist die Annahme, dass die Unterschiede der Oberflächenspannung der pathologischen Flüssigkeiten den verschiedenen Quantitäten an Peptonen zuzuschreiben sind, sehr wahrscheinlich. Man füge hierzu, dass ich Exsudate in einem Thermostat autolysiren liess, und bisweilen auch eine beträchtliche Verminderung ihrer Oberflächenspannung erhielt, den Resultaten analog, die Jano und Mayer erhalten haben, indem sie das Serum der Verdauung oder Verwesung überliessen. Die Flüssigkeit No. 15 zum Beispiel gab mir nach 8tägiger Erhitzung bei 38° unter Toluol 1,9 Tropfen mehr. Nicht so genaue Resultate erhielt ich mit den Transsudaten.

Derartige Processe von Autolyse erwiesen sich nun von diesem Gesichtspunkte aus in den Transsudaten nicht so bedeutend. Ich muss jedoch bemerken, dass sie auch in einigen Exsudaten fehlten oder kaum angedeutet waren.

Die Globuline erniedrigen in bedeutendem Maasse die Oberflächenspannung; unter ihnen ist das Paraglobulin bei weitem das wirksamste. Eine Globulinlösung, welche ein specifisches Gewicht von 1,005 in physiologischer Kochsalzlösung aufweist, gab mir $51\,{}^{12}/_{25}$ Tropfen bis 15°. Eine Paraglobulinlösung desselben Gewichtes und bei gleicher Temperatur $59\,{}^{2}/_{25}$ Tropfen. Um die Bedeutung dieser Resultate zu beurtheilen, ist es nothwendig, auf andere Thatsachen zurückzukommen und einige Betrachtungen zu machen.

Die Untersuchungen von Mya und Viglezio haben festgestellt, wie die Globuline in den Exsudaten und das Eiweiss in den Transsudaten sich vermehren, wie das proteische Verhältniss $\frac{\text{Serumglobulin}}{\text{Serumalbumin}}$ (auch Coefficient von Hoffmann genannt) in den Exsudaten grösser ist als in

1) Vorläufige Mittheilung an die Medicinische Gesellschaft in Pavia. 11. März 1910.




den Transsudaten. Der wahrscheinlichste Grund hierfür ist, dass die Globuline des Blutes durch eine entzündete seröse Haut sich leichter verbreiten.

Jedoch betrafen die Resultate dieser Untersuchungen, die nach der Methode von Hofmeister über die Fällung mit Ammoniumsulfat unternommen wurden, in Wirklichkeit die verschiedenen Qualitäten des Globulins. Heute müssen wir in Folge der Arbeiten Hofmeister's und seiner Schule zugeben, dass im Plasma wenigstens drei verschiedene Arten Globulins bestehen: das Fibrinogen oder Metaglobulin, das Para- oder Serum- oder Eu-Globulin, ferner das Pseudoglobulin. Wenn die Gerinnung entsteht, so theilt sich das Fibrinogen in Fibrin, welches einen Niederschlag bildet, und in Fibringlobulin, welches sich im Serum auflöst: dieses enthält also Fibrin-, Para- und Pseudo-Globulin.

Was das Fibrinogen anbetrifft, so glaube ich, dass es nicht von besonderer Bedeutung ist, wenn man sich erinnert, dass es sich nach Buchanan, Méhu u. a. beständig in zwei Kategorien von Flüssigkeiten befindet, und dass das verschiedene Verhalten der Exsudate und Transsudate gegenüber der Gerinnung nur an die Anwesenheit des Fibrinferments gebunden ist und dass die Werthe der Oberflächenspannung keineswegs übereinstimmten mit dem mehr oder minder hohen Grade der Gerinnungsfähigkeit der Flüssigkeit. Die Thatsache, dass die Bestimmung der Oberflächenspannung auf der eben entnommenen nicht geronnenen Flüssigkeit und auf der Flüssigkeit ohne Gerinnsel mir keine erheblichen Unterschiede gegeben hat, ist mir ein Beweis dafür, dass das Fibringlobulin eine dem Fibrinogen gleichbedeutende Wirkung hat, von welchem es herrührt; Bestimmungen mit Fibrin gemacht, schliessen für es einen Werth aus.

Für die Para- und Pseudoglobuline hat Rivalta bewiesen, dass sie in den Transsudaten in viel geringerer Quantität enthalten sind, als in den Exsudaten. Ihrem Niederschlag ist die bekannte Reaction der verdünnten Essigsäure zuzuschreiben: zur Production des Phänomens trägt das Fibringlobulin, welches in viel geringerem Grade enthalten ist, nur in ganz unbedeutendem Maasse bei.

Ich habe noch keine Bestimmungen der Oberflächenspannung des Fibrinogens und des Pseudoglobulins gemacht, da ich nicht sicher bin, sie vollständig rein erhalten zu haben. Von der wahrscheinlichen Bedeutung des ersteren habe ich schon gesprochen; über die Wichtigkeit des letzteren könnte ich dasselbe sagen, wenn ich in Betracht ziehe, dass die Globuline im Gesammten eine viel geringere Erniedrigung aufweisen, als das Paraglobulin. Sicherlich ist der experimentelle, directe Beweis um so wünschenswerther, als er die verschiedene Wirkungskraft der drei Globuline genau bestimmt.

Nachdem ich die Gründe der Differenzen der Oberflächenspannung der Exsudate und Transsudate angegeben habe, ist es nothwendig, dass ich anführe, warum einerseits Ausnahmen entstehen können, und andererseits weshalb deutliche Klasseneintheilungen unmöglich sind, noch angenommen werden dürfen.

In zwei Transsudaten erhielt ich Werthe, welche unter dem allgemeinen Durchschnitt der Klasse standen. In einem (32) waren Pigmente und Gallensäure enthalten, das andere (31) sah chylös aus. Galle und Fett erniedrigen aber bekanntlich die Oberflächenspannung beträchtlich. Wenn dieser Fall auch ziemlich selten vorkommt, so ist er dennoch für die Transsudate zu berücksichtigen. Was die Exsudate anbetrifft, so glaube ich theoretisch nicht an die Möglichkeit von anwesenden Factoren, welche die Oberflächenspannung erhöhen.

Aber wie ich bereits gesagt habe, können selbst die Differenzen nicht vollkommen genau sein: obgleich ich bei der Prüfung der Zahlen unter diesem Gesichtspunkte sagen muss, dass die stalagmometrische Methode eine der besten ist. Ich würde dies behaupten, wenn meine Behauptung nicht den Glauben erwecken könnte, dass ich mir anmassen möchte, mit der neuen Messung heute ein endgültiges Urtheil dort zu fällen, wo nur nach einer sorgfältigen Analyse aller charakteristischen Merkmale, die aus der Prüfung der Kranken und der ihm entnommenen Flüssigkeit hervorgehen, und durch eine präcise synthetische und kritische Geistesarbeit, es möglich ist, zur Feststellung der Wahrheit zu gelangen. Zu häufig und zu nothwendig um nicht häufig zu sein, ist die Vereinigung der beiden Mechanismen, nämlich des phlogistischen und des mechanischen, in der Erzeugung von Ergüssen, und zu wenig bekannt ist der innere Productionsmechanismus der beiden, um annehmen zu können, dass nur aus den Charakteren einer Flüssigkeit, die in einer serösen Haut aufgesogen wird. es möglich sei, den Ursprung herzuleiten. Dies steht sicher fest für die typischen Fälle, welche am Ende der beiden Klassen stehen; von den einen zu den anderen führt eine ununterbrochene Kette, nicht aber eine klare Trennung.

Dennoch glaube ich, dass, wenn es irgend eine Methode giebt, die dazu geeignet ist die Exsudate von den Transsudaten zu trennen, es die der Oberflächenspannung ist. Sie erwies sich mir nie schlechter, als die beste unserer heutigen Methoden, nämlich die des specifischen Gewichtes: manchmal gab sie mir sogar bessere Resultate. In dieser Hinsicht muss ich hinzufügen, dass die Anwendung des Stalagmometers viel genauere Resultate giebt, als die des Aerometers für die Bestimmung der Dichtigkeit. Die Anzahl der Tropfen, die von einem Stalagmometer fallen, ist um so grösser, je geringer die Oberflächenspannung und je grösser das specifische Gewicht der Flüssigkeit ist: zwei Werthe, welche wie aus meinen Untersuchungen hervorgeht, in den pathologischen Flüssigkeiten einander entgegengesetzt sind. In den Exsudaten ist die Oberflächenspannung kleiner, das specifische Gewicht grösser; bei den Transsudaten ist es gerade umgekehrt.

Dagegen liegt das Röhrchen der Dichtigkeitsmesser in der Flüssigkeit und ist einer Kraft unterworfen, die von oben nach unten gerichtet und der Oberflächenspannung proportional ist. Daher ist diese Kraft derjenigen entgegengesetzt, die von der Flüssigkeit entfaltet wird, und ist Function ihrer Dichtigkeit. Ein Dichtigkeitsmesser, der in ein Transsudat eingetaucht wird, zeigt daher einen Werth an, der proportionell grösser ist, als derjenige den er anzeigt, wenn er in ein Exsudat eingetaucht wird.



Die Anzahl der Tropfen, die von einem Stalagmometer fliessen, giebt uns ein genaues differentielles Urtheil. Um die Beobachtungen die von verschiedenen Autoren mit verschiedenen Instrumenten unternommen wurden, vergleichen zu können, ist es nach Traube rathsam, uns auf einen normalen Stalagmometer zu berufen, der für Wasser 100 Tropfen giebt.

Einige Betrachtungen möchte ich noch machen.

Die erste ist folgende: Die Exsudate und Transsudate schäumen gleich den icterischen und eiweisshaltigen Urinen leicht; ich fand aber, dass die Exsudate viel leichter schäumen, und dass ihr Schaum sicherlich viel widerstandsfähiger ist. Nun kann man den Schaum als eine Emulsion von Luft in einer Flüssigkeit betrachten: sie verhält sich gerade so, wie die Emulsion einer Flüssigkeit in einer Flüssigkeit. Sie ist um so beständiger, je geringer (bei Gleichheit anderer Umstände, wie Dichtigkeit, Viscosität u. A.) die relative Oberflächenspannung ist, d. h. die Differenz ihrer beiden Oberflächenspannungen. Nur glaube ich, dass für die grössere Beständigkeit des Schaumes der Exsudate, neben anderen Umständen, auch die geringere Oberflächenspannung beiträgt.

Die Reaction von Haycraft über die Untersuchung der Gallensäuren im Urin ist bekannt: sie gründet sich auf die Oberflächenspannung und besteht darin, dass die Schwefelblumen auf normalem Urin schwimmen, während sie im Urin, der Gallensäuren enthält, untersinken. Man geht nicht zu weit, wenn man annimmt, dass man eine Substanz finden kann, welche auf den Transsudaten schwimmt und in den Exsudaten untersinkt.

Als letzte Betrachtung möchte ich anführen, dass die Oberflächenspannung nach Traube und Billard in den physikalisch-chemischen Processen des Lebens eine nicht unwesentliche Bedeutung hat. Die Verminderung der Oberflächenspannung z. B., die durch die Enzyme und die Flüssigkeiten des Verdauungsapparates hervorgerufen wird, ist wahrscheinlich der wichtigste Factor der Darmaufsaugung. Indem ich die Anschauungen von Traube als genaue ansehe, müsste ich sagen, dass die geringere Oberflächenspannung der Exsudate und um so mehr, in wie weit sie durch hydrolytische und autolytische Processe hervorgerufen wird, ein nützlicher Umstand ist, für die Aufsaugung der Flüssigkeiten, die aus vielen anderen Gründen weniger leicht aufgesaugt werden.

Aber man darf nicht vergessen, dass einige Erfahrungen von Török und Buglia beweisen, dass die Darmaufsaugung der physiologischen NaCl-Lösung nicht erleichtert wird, wenn dazu Substanzen (Gallensalze, Oel, Gummi) kommen, die auch die Oberflächenspannung beträchtlich vermindern. Es handelt sich jedoch um Erfahrungen, die, wenn sie auch mit der Theorie von Traube in Widerspruch stehen, da diese in Wirklichkeit der Oberflächenspannung eine sehr bedeutende Rolle zutheilt, ihr nicht jeden Werth nehmen, wenn sie — wie ich in diesem Falle zu verstehen glaube —, die Oberflächenspannung als Exponent von intimen (und nicht äusseren) Modificationen der in Betracht kommenden Flüssigkeit, ansehen.



Literatur.

1. Billard, Influence des sels biliaires et des savons sur l'absorption intestinale. Compt. Rend. Soc. Biologie. 1906.
2. Boceccia, Studio dei versamenti sierosi endocavitarii con speciale riguardo ai fermenti. Studium anno I.
3. Buchanam, London Med. Gaz. 1845.
4. Buffa, Sur la tension superficielle dans le sérum du sang et sur la signification en biologie. Arch. ital. de Biologie. 1903.
5. Buglia, Hängt die Resorption von der Oberflächenspannung der resorbirten Flüssigkeit ab? Biochemische Zeitschr. Bd. 22. 1909.
6. Jano e Mayer, Sulla tensione superficiale del siero di sangue. Arch. di Fisiologia. 1907.
7. Frenkel et Kluzet, La réaction de Haycraft pour la recherche des acides biliaires. Journ. de Phys. et Path. gén. 1901.
8. Galdi, Ricerche sull' autolisi degli essudati e dei trasudait. La clin. med. ital. 1905.
9. Galletta, Ricerche sulla diagnosi differenziale fra essudati e trasudati. Il Policlinico. Sez. med. 1908.
10. Méhu, Arch. gén. de méd. 1872.
11. Memmi, Contributo alla diagnosi differenziale ecc. La clin. med. ital. 1905.
12. Mya e Viglezio, Ricerche quantitative sulle sostanze albuminae del siero ecc. Arch. ital. di Clinica med. 1889.
13. Rivalta, Sulla diagnosi differenziale fra essudati e trasudati mendianti la freva dell'acido acetico diluitissima. Riforma medica 1895. Policlinico 1905.
14. Santini e Romani, Il Policlinico 1905.
15. Schütz, Besteht in Punktionsflüssigkeiten Autolye? Centralbl. f. innere Med. Bd. 13. No. 47.
16. Török, Die Bedeutung der Oberflächenspannung bei den Resorptionsvorgängen. Centralbl. f. Physiol. 1906.
17. Traube, Grundriss der physikalischen Chemie. Enke 1904; Der Oberflächendruck und seine Bedeutung im Organismus. Pflüger's Arch. Bd. 105. 1904.
18. Traube und Blumenthal, Der Oberflächendruck und seine Bedeutung in der klinischen Medicin. Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. Bd. 2. 1905.
19. Umber, Ueber die autolytischen Vorgänge in Exsudaten. Münchener med. Wochenschr. No. 28. 1902.
20. Zeri, Sulla diagnosi differenziale fra essudati e trasudati. Policlinico 1903 e 1905.



X.

Aus der medicinischen Klinik der Akademie für praktische Medicin zu Düsseldorf (Director: Prof. Dr. A. Hoffmann).

Vergleichende Untersuchungen über den Eiweissgehalt des capillaren und venösen Blutserums bei gesunden und kranken Menschen.

Von

Walter Baggerd,
Medicinalpraktikant.

Durch die Arbeiten von Strubell (1), Grober (2), Reiss (3—6), Strauss (7—8) u. a. ist ein neues Verfahren bekannt geworden, Eiweissbestimmungen des Blutserums auf einfache und dabei doch relativ zuverlässige Weise durch die Untersuchung des Brechungsvermögens des Blutserums für einfallende Lichtstrahlen zu bestimmen. Es liegt auf der Hand, dass sich die klinische Medicin bemühen muss, diese Arbeitsmethode weiter auszubilden, wenn es sich zeigen sollte, dass der Eiweissgehalt des Blutserums diagnostische Wichtigkeit besitzt, d. h. wenn sein Werth bei bestimmten Krankheiten ein approximatives Fixum aufweist.

Die Frage nach dem brechenden Werth einer 1 proc. Eiweisslösung — die die procentuale Summation der Eiweisskörper des Blutserums enthält — ist von Reiss gelöst worden. Jedoch ist diese, durch einfache Versuchsanordnung festzustellende Zahl, nur dann von Werth, wenn die anderen Momente, die im Blutserum die Ablenkung des Lichtstrahles bedingen, absolute oder doch fast absolut feststehende sind. Auch diese Frage hat Reiss gelöst. Er fand nämlich, dass die Nichteiweisskörper des Serums einen Brechungsindex von 0,00277 aufweisen. Die brechende Kraft der restirenden Flüssigkeit ist dann der des destillirten Wassers gleichzusetzen und beträgt 1,33320. Jede Ueberschreitung der Summe der Nichteiweisskörper und der restirenden Flüssigkeit, also von 1,33597 ist also auf das in dem Serum enthaltene Eiweiss zu beziehen. Die Richtigkeit dieser Ueberlegung ist von Reiss durch zahlreiche Versuche bestätigt worden, indem er einerseits den Eiweissgehalt durch Fällung und Wägung und andererseits durch die refractometrische Methode bestimmte. Die Unterschiede, die hierbei zu Tage traten, waren nur unerhebliche, so dass wir mit dieser Methode hinsichtlich ihrer Genauigkeit völlig zufrieden sein können.

Die zweite Frage, die beantwortet werden muss, ehe wir an eine systematische Bestimmung des Blutserumeiweiss gehen können, ist die, ob wir bei gesunden Menschen überhaupt feststehende Zahlen des Eiweissgehaltes finden, und ob eine Unter- resp. Ueberschreitung dieses Werthes durch pathologische Veränderungen des Organismus bedingt werden. Reiss ist zu dem Ergebniss gekommen, dass sich bei normalen Menschen die



Werthe zwischen 56—64 der Scala des Pulfrich'schen Refractometers bewegen. Diese Zahlen entsprechen einem Brechungsindex von 1,34873 bis 1,35168, oder einem Eiweissgehalt von 7,42 bis 9,13 pCt. Nach seinen Resultaten hat Reiss (9) eine Tabelle ausgearbeitet, welche es ermöglicht, den Brechnungsindex leicht in die Procentzahl des Eiweissgehaltes umzurechnen. Diese Tabelle dient mir bei folgenden Untersuchungen.

Von vornherein sei darauf hingewiesen, dass es nicht gleichgültig ist, ob wir das Blut aus der Fingerbeere, dem Ohrläppchen usw., d. h. aus dem capillaren Gebiet, oder aus der Vene direct entnehmen. Es haben sich bei meinen Versuchen fast immer Unterschiede gefunden, die insofern keine Gleichsinnigkeit zeigen, als bisweilen der Eiweissgehalt des venösen Blutes, bisweilen der des capillaren Blutes höhere Werthe ergab. Jedoch scheint es, dass normaler Weise der Brechnungsindex des capillaren Blutes höhere Werthe ergiebt, als der des venösen.

Tabelle I.

	Alter	Blutdruck	Datum	Zeit	Vene			Zeit	Capillare			Unterschied
					Skala	nD	Eiweiss pCt.		Skala	nD	Eiweiss pCt.	
H., weibl., traumatische Neurose	52	190 : 125	5. 2.	1^{10}	60,4	1,350358	8,3656	1^{13}	60,0	1,350210	8,2800	0,0856
B., weibl., ges. Mensch	25	175 : 110	15. 2.	10^{4}	56,4	1,348878	7,5024	10^{12}	56,1	1,348767	7,4376	0,0678
Sch., weibl., Aortitis luetica	44	195 : 110	8. 2.	9^{45}	56,4	1,348878	7,5024	9^{47}	55,85	1,348674	7,3836	0,1188
B., weibl., Rheumatismus	36	180 : 130	8. 2.	10^{15}	66,0	1,352420	9,5620	10^{19}	64,3	1,351801	9,2002	0,3618
P., weibl., Ischias .	56	155 : 110	6. 4.	12	60,4	1,350358	8,3656	12^{3}	60,4	1,350358	8.3656	0,0000
B., weibl., ges. Mensch	25	165 : 100	16. 2.	9^{15}	56,4	1,348878	7,5024	9^{16}	56,0	1,348730	7,4160	0,0864
D., weibl., Cholangitis	66	160 : 85	4. 5.	11^{50}	57,6	1,349322	7,7616	11^{52}	57,3	1,349211	7,6968	0,0648

Tabelle I zeigt fast überall in dem Venenblut einen höheren Eiweissgehalt wie in dem Capillarblut:. Gerade ein umgekehrtes Verhalten ergiebt sich aus Tabelle II.

Tabelle II.

	Alter	Blutdruck	Datum	Zeit	Vene			Zeit	Capillare			Unterschied
					Skala	nD	Eiweiss pCt.		Skala	nD	Eiweiss pCt.	
B., weibl., ges. Mensch	$25\frac{1}{2}$	180 : 130	1. 2.	10	58,2	1,349544	7,8912	10^{3}	58,3	1,349581	7,9128	0,0216
„ „ „ „	$25\frac{1}{2}$	165 : 115	2. 2.	10^{2}	53,8	1,347906	6,9408	10^{5}	54,4	1,348132	7,0704	0,1296
„ „ „ „	$25\frac{1}{2}$	190 : 115	3. 2.	8^{30}	53,4	1,347758	6,8544	8^{31}	54,7	1,348245	7,1352	0.2808
„ „ „ „	$25\frac{1}{2}$	175 : 110	4. 2.	8^{10}	53,25	1,347703	6,8220	8^{13}	53,55	1,347814	6,8868	0,0648
„ „ „ „	$25\frac{1}{2}$	180 : 125	6. 2.	8^{23}	55,6	1,348582	7,3296	8^{25}	55,9	1,348693	7,4244	0,0948
Vu. „ „ „	43	185 : 135	16. 2.	11^{30}	57,2	1.349174	7,6752	10^{33}	57,7	1,349359	7,7832	0,1080
St. „ „ „	49	190 : 130	28. 2.	12^{43}	57,7	1,349359	7,7832	12^{44}	58,8	1,349766	8,0208	0,2376
St. „ „ „	49	—	20. 2.	12^{32}	59,2	1,349914	8,1072	12^{34}	60,8	1,350566	8,4512	0,3440
Sch., männl., Tonsillitis	24	140 ; 110	25. 2.	11^{25}	56,4	1,348878	7,5024	11^{27}	57,1	1.349137	7,6536	0,1512



Diese Unterschiede könnten nun daran liegen, dass bei der Blutentnahme eine gewisse, nicht zu controllirende Stauung angewendet wurde. Ich habe deshalb Versuche angestellt, um diese Fehlerquelle auszuschalten. Der Gang der Versuche war folgender.

Aus einer ungestauten Vene wurde mittels Spritze Blut entnommen. Sofort darauf wurden, ohne Anwendung irgend welchen Druckes einige Tröpfchen Blut aus dem Ohrläppchen resp. aus dem Finger gewonnen und zwar wurden sie bei dem Hervorquellen in U-förmig gebogene Röhrchen aufgesogen. Diese Glasröhrchen wurden sodann paraffinirt und so lange centrifugirt, bis sich das Blutserum klar abgesetzt hatte. Es sei noch darauf hingewiesen, dass die Blutentnahme ohne jede Desinfection der Haut gemacht wurde, weil nach den Erfahrungen von v. d. Velden (10) u. a. schon kurze mechanische wie chemische Reize eine sofortige locale Veränderung der Blutdichte zur Folge haben können. Auch jetzt stellten sich Unterschiede zwischen dem Eiweissgehalt des venösen und capillaren Blutserums heraus.

Tabelle III.

	Alter	Blut-druck	Datum	Zeit	Vene			Zeit	Capillare			Unterschied
					Skala	nD	Eiweiss pCt.		Skala	nD	Eiweiss pCt.	
F., weibl., Angina .	29	200 : 135	19. 2.	4^{18}	55,8	1,348656	7,3728	4^{12}	58,2	1,349544	7,8912	0,5154
Sch., männl., Cholelithiasis	32	220 : 110	9. 6.	12^{30}	59,5	1,350025	8,1720	12^{33}	60,4	1,350358	8,3656	0,1936
M., männl., Gastritis (abgelaufen) . .	36	175 : 105	9. 6.	12^{38}	59,9	1,350173	8,2584	12^{40}	60,1	1,350247	8,3014	0,0430
B., weibl., Muskelzerrung	42	170 : 100	9. 6.	12^{53}	56,2	1,348804	7,4592	12^{55}	56,6	1,348952	7,5456	0,0864
B., weibl., Neurasthenie . . .	24	185 : 105	14. 2.	4^{57}	56,7	1,348989	7,5672	4^{52}	56,3	1,348841	7,4808	0,0864
P., weibl., Neurasthenie . , .	56	210 : 130	5. 4.	11^{42}	59,5	1,350025	8,1720	11^{43}	60,7	1,350469	8,4298	0,2578
H., männl., prog. Muskelatrophie .	35	175 : 120	5. 4.	12^{6}	60,4	1,350358	8,3656	12^{3}	60,4	1,350388	8,3656	0,0000

Wir sehen also, dass nicht die Stauung die Schwankungen in den Werthen des capillaren und venösen Serums bewirken kann. Die Ursachen können verschiedene andere sein. Eine derselben liegt in der Vermischung des capillaren Blutes mit Zellsaft, der sich aus den angeschnittenen Zellen und Lymphspalten dem hervorquellenden Blute beimischt. Diese Beimengung kann, wenn es sich, wie bei obigen Versuchen, um normalen Turgor der Gewebe handelt, nicht allzu gross sein, da die Unterschiede, die wir im Eiweissgehalt des venösen und capillaren Blutes gefunden haben, nur geringe sind. Ganz anders gestaltet sich die Frage bei Oedemen. Von vorn herein ist es unwahrscheinlich, dass überall dort, wo sichtbare Oedeme vorhanden sind, auch eine erhöhte Turgescenz der gesammten Gewebe des Organismus vorhanden ist. Entnehmen wir nun das Blut der Vene selbst, so bildet dieser erhöhte Turgor keine Fehlerquelle bei der Eiweissbestimmung. Anders ist es aber bei der Blutgewinnung aus dem capillaren System.

Hier wird natürlich um so mehr Zellsaft und Lymphflüssigkeit dem hervorquellenden Blute beigemischt, je hochgradiger die localen Oedeme sind. Dass hierdurch die Eiweissbestimmung relativ hohen Fehlerquellen unterliegt, dürften folgende angezogene Werthe bestätigen, die bei ödematösen Menschen gewonnen sind.

Tabelle IV.

	Alter	Blut-druck	Datum	Zeit	Vene			Zeit	Capillare			Unter-schied
					Skala	nD	Eiweiss pCt.		Skala	nD	Eiweiss pCt.	
B., männl., Nephritis. Oedeme sehr stark	66	205 : 170	11. 3.	9^{30}	50,65	1,34673	6,2604	9^{35}	48,35	1,34594	5,7603	0,5009
B., männl., Myodegeneratio, sehr starke Oedeme	62	165 : 100	11. 3.	9^{40}	51,6	1,34709	6,4656	9^{43}	49,7	1,34639	6,0546	0,4110
R., männl., Nephritis, mittlere Oedeme .	50	220 : 140	16. 3.	11^{53}	62,2	1,351024	8,7508	11^{56}	60,4	1,350358	6,3656	0,3856
F., männl., Nephritis, st. Oedeme . .	53	175 : 110	23. 3.	7^{8}	61,1	1,350617	8,5154	7^{9}	58,2	1,349544	7,8912	0,6242

Wir sehen aus diesen Versuchen, dass es doch von Wichtigkeit ist, diese eventuelle Verdünnung des Blutes mit Gewebssaft in Rechnung zu ziehen. Es dürfte sich deshalb empfehlen, bei Menschen mit Oedemen auf die sonst so zweckmässige Blutentnahme aus der Fingerbeere zu verzichten und lieber eine Venenpunction vorzunehmen. Ob wir dabei nun kurz dauernde Stauung anwenden oder ob wir das Blut direct ohne Stauung aus der Vene mit der Spritze entnehmen, ob wir leicht desinficiren, macht nach meinen Erfahrungen kaum irgend welchen grösseren Effect auf das Resultat der Eiweisbestimmung aus. Trotzdem sind die späteren Versuche fast ausnahmslos ohne Anlegung einer Gummibinde nach leichter Desinfection der Haut gemacht worden.

Die anderen Factoren, die den Unterschied des Eiweissgehaltes des venösen und des capillaren Blutes bedingen, liegen in den physikalischen und chemischen Vorgängen im Capillarsystem. Hier tritt ein Flüssigkeitsaustausch zwischen Blut und Geweben ein, indem einerseits Ernährungsflüssigkeit aus den Capillaren in die Gewebe diffundirt, andererseits aber auch umgekehrt aus den umliegenden Geweben Flüssigkeit zurückresorbirt werden kann. Dass hierdurch eine Verdünnung resp. Eindickung des capillaren gegenüber dem venösen Blute eintreten kann, ist klar. Dieser Flüssigkeitsaustausch ist abhängig von den Gesetzen der Lehre von der Osmose und der Filtration. Während erstere bedingt ist durch die Concentrationsschwankungen zwischen Blut und Gewebsflüssigkeit, ist letztere im Grunde wohl nur beeinflussbar durch die Durchlässigkeit der trennenden Wand und den Druckunterschieden der beiden Medien. Nehmen wir den Druck ausserhalb des Gefässsystems zunächst als constant an, so ist die Filtration wohl hauptsächlich durch den Blutdruck, d. h. durch die Relation der Weite der Gefässe und der Vis a tergo bedingt. Es ist von verschiedener Seite die Einwirkung von Druckschwankungen im Gefässsystem auf die

Concentration des Blutes untersucht worden. Hierbei hat sich gezeigt, dass eine Erhöhung des Blutdruckes mit Concentrationssteigerung, dass hingegen mit dem Sinken des Blutdruckes eine Abnahme der Concentration Hand in Hand geht. Diese Ergebnisse, die durch Zählungen der rothen Blutkörperchen, durch Bestimmungen des Stickstoffgehaltes usw. gewonnen wurden, sind durch Diffusion von Blutflüssigkeit ins Gewebe resp. durch Resorption ins Gefässsystem erklärt worden. Es lässt sich bei diesen Untersuchungen wohl annehmen, dass wir diese Schwankungen der Concentration als relative Veränderungen aufzufassen haben, da es kaum möglich erscheint, dass durch die angewandten experimentellen Methoden wie heisse Bäder [Grawitz (11)], Durchwärmung von Kaninchen mittels heisser Luft [Loewy (12)] usw. absolute Aenderungen im Eiweissgehalt des Serums eintreten könnten.

Bei unseren Versuchen haben wir nun fast regelmässig einen Unterschied im Eiweissgehalt des capillaren und venösen Serums gefunden, da nämlich bisweilen der Brechungsindex in ersterem, bisweilen in letzterem überwog. Es liess sich kein directer Einfluss des Blutdruckes nachweisen (gemessen mit der v. Recklinghausen'schen Apparatur am Oberarm), da z. B. in Tabelle 1 Fall No. 3 und 5 zwar fast denselben Eiweissgehalt, aber ganz verschiedenen Blutdruck aufweisen. Gerade bei Fall No. 3, der einen Blutdruck von nur 160:60 cm Wasser nach von Recklinghausen zeigt, müsste ja nach den obigen Versuchen von Grawitz und Loewy eine Verdünnung des Blutes im Capillarsystem eintreten, was mit dem höher liegenden Werth des Venenblutes nicht in Einklang zu bringen ist. Es fragt sich nun, ob wir auch hier nur eine relative Veränderung des Gehaltes an Eiweiss im venösen resp. capillaren Blute vor uns haben, oder ob wir nicht gleichzeitig mit den relativen Schwankungen des Eiweissgehaltes eine Aenderung des absoluten Werthes annehmen müssen. Wenn wir im capillaren Serum gegenüber dem venösen einen höheren Eiweissgehalt finden, so kann das daran liegen, dass aus der Umgebung Gewebsflüssigkeit in die Gefässe zurückresorbirt wird, zumal wir ja nicht wissen, ob wir bei der Blutentnahme in der Hauptsache venöse oder arterielle Gefässe anstechen, andererseits kann der Grund darin zu suchen sein, dass bei dem Passiren des Blutes in den feinsten Capillaren ein Verbrauch von Eiweiss eintritt. Wenngleich die gefundenen Werthe bei normalen Menschen nur wenig differiren, so müsste bei dem geringen Unterschiede des Gehaltes an Eiweiss zwischen Blut und Gewebsflüssigkeit doch eine relativ grosse Menge verdünnenden Gewebsaftes für einen solchen Unterschied verantwortlich gemacht werden. Dass aber bei normalen Menschen die Rückresorption in das Capillarsystem nicht so hochgradig sein kann, ist mindestens wahrscheinlich. Dieser Erklärungsversuch, dass es sich bei dem Passiren des Blutes im Capillarsystem um einen Eiweissverbrauch handelt, kann aber nur dann verständlich sein, wenn wir einen Unterschied des Eiweissgehaltes im arteriellen und venösen Blutes finden und zwar zu Ungunsten des venösen. Der Schwierigkeit wegen, arterielles Blut von Menschen zu gewinnen, sind die folgenden Versuche an Kanin-



chen angestellt worden. Es handelte sich um ausgewachsene, gesunde Thiere. Die gefundenen Werthe sind auf folgender Tabelle angegeben.

Tabelle V.

	Zeit	Arterie (Carotis)			Vene (Jugularis)			Unterschied
		Skala	nD	Eiweiss pCt.	Skala	nD	Eiweiss pCt.	
Sehr stark. graues Thier	12. 4.	61,05	1,350598	8,5047	59,35	1,349969	8,1396	0,3651
Starkes schwarzes Thier	14. 4.	53,9	1,347943	6,9624	52,4	1,347388	6,6384	0,324
Starkes graues Thier .	20. 4.	51,5	1,347055	6,444	50,3	1,346611	6,1848	0.2592
Mittelstark. graues Thier	28. 3.	49.4	1,346272	5,9892	48,1	1.345787	5.7158	0,2734

Wir sehen also in der That, dass das arterielle Blut einen höheren Eiweissgehalt aufweist als das venöse. Die gefundenen Unterschiede liegen doch so hoch, dass sie nicht einfach durch eine Verdünnung im capillaren System durch Rückresorption erklärt werden können, sondern es wird wohl das im Blutserum enthaltene Eiweiss durch die Capillarwand hindurch an die Zellen des Gewebes herantreten.

Was nun zunächst die Werthe, die bisher bei gesunden Menschen gefunden worden sind, betrifft, so kann ich bei meinen Untersuchungen die von Reiss als Normalwerthe aufgestellten Zahlen (56 der Scala = 7,42 pCt. Eiweiss — 64 = 9,13 pCt. Eiweiss) nur bestätigen. Doch ist es von vorn herein falsch, bei Werthen, die sich etwas unterhalb der Normalgrenze bewegen, ohne Weiteres eine pathologische Verdünnung annehmen zu wollen. Nach sehr starker Flüssigkeitsaufnahme habe ich im Einklang mit Strauss-Chajes und Chiaorlanza (13) bei sonst normalem Eiweissgehalt des Blutes herabgesetzte Werthe gefunden, die in einem Falle bis 6,68 pCt. Eiweiss herabgingen. Deshalb ist es von Wichtigkeit, bei der Blutuntersuchung auf die vorangegangene Flüssigkeitsaufnahme zu achten, weil sonst falsche Schlüsse möglich sind. Jedenfalls muss uns die Eiweissbestimmung des Blutserums eine Antwort auf die Frage der Serumconcentration im Allgemeinen geben. Stellt es sich heraus, dass der brechende Index niedrig liegt, so dürfte der Schluss wohl berechtigt sein, dass wir in diesem Falle eine acute resp. chronische Verdünnung des Blutes vor uns haben, dass wir also den Krankheitsbegriff der Hydrämie durch die refractometrische Blutuntersuchung leicht sicher erkennen können. Es liesse sich vielleicht hier die Frage aufwerfen, ob nicht eventuell ein niedrig liegender Werth der Eiweissconcentration auf eine von verschiedenen Autoren angenommene, und bei einzelnen Krankheiten wahrscheinlich bestehende Oligaemia vera zu beziehen ist, weil die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen ist, dass bei consumirenden Krankheiten auch das Organ Blut in allen seinen Bestandtheilen den consumirenden Einflüssen der Krankheit anheimfällt. Diese Frage lässt sich jedoch erst dann einheitlich entscheiden, wenn es uns gelingt, eine einigermassen sichere Methode zu finden, um die Gesammtmenge des menschlichen Blutes zu bestimmen.



Untersuchungen des Eiweissgehaltes des Blutserums bei Erkrankungen der Kreislauforgane.

Dass bei Decompensation des Kreislaufes der Eiweissgehalt des Blutserums im Allgemeinen vermindert ist, haben bereits 1844 Becquerel und Rodier (14) gefunden. Diese Thatsache, die hier zum Theil ebenfalls wieder bestätigt werden kann, beruht nun entweder auf der Möglichkeit, dass zu wenig Flüssigkeit durch die Nieren ausgeschieden wird, oder dass ein Volumen auctum der Blutmenge eintritt. Die letztere Ansicht ist von Stintzing und Gumprecht (15) vertreten worden. Die Erklärung für diese Erscheinung giebt Grawitz (11). Nach ihm ist der wichtigste Moment die Herabsetzung des Blutdruckes, mit der eine Dilatation der Capillaren Hand in Hand geht. Die in ihrem Querschnitt somit vergrösserten Gefässe füllen dann durch Aufnahme von Gewebssaft ihren Inhalt wieder auf. Hierdurch muss natürlich eine Verdünnung des Blutes im Allgemeinen entstehen, die allerdings, wie früher ausgeführt wurde, wegen des Eiweissgehaltes der Gewebsflüssigkeit, der nur wenig niedriger liegende Werthe wie im Blutserum aufweist, nur gering sein kann. Bei chronischen Stauungserscheinungen, die auf Herzfehlern beruhen, soll die Herabsetzung des Eiweissgehaltes nach Grawitz neben der Hydrämie in der chronischen Unterernährung seinen Grund haben, da „diese Kranken häufig wegen starker Appetitlosigkeit und der Stauungen in der Magenschleimhaut lange Zeit hindurch ungenügende Mengen von Nährstoffen in sich aufnehmen“. Entgegen früherer Anschauung, dass das Blut im capillaren System wasserreicher sei als im venösen, ist bei chronischen Stauungszuständen die Concentration und die Zahl der rothen Blutkörperchen im venösen geringer als im capillaren Blute.

Die Ergebnisse meiner Untersuchung über den Eiweissgehalt des Blutserums bei compensirten und decompensirten Herzfehlern sind in den folgenden Tabellen zusammengestellt.

Tabelle VI.

	Alter	Blutdruck	Datum	Zeit	Vene			Zeit	Capillare			Unterschied
					Skala	nD	Eiweiss pCt.		Skala	nD	Eiweiss pCt.	
L., männl., Mitralstenose	34	155 : 100	3. 4.	11^{8}	61,3	1,35069	8,5582	11^{10}	63,5	1,351505	9,029	0,4708
B., männl., Mitralinsufficienz . . .	16	140 : 95	3. 3.	11^{13}	59,45	1,35000	8,1612	11^{14}	61,1	1.350627	8,5154	0,3542
Sch., weibl., Stenose u. Insufficienz . .	42	170 : 130	4. 3.	11^{17}	60,4	1,35036	8,37	11^{20}	61,1	1,350627	8,5154	0,1454
O., weibl., Aortenvitium	22	155 : 125	4. 3.	1^{47}	53,7	1,347864	6.9192	1^{49}	55,25	1,348352	7,254	0,3058
P., männl., Mitralinsufficienz . . .	52	180 : 115	16. 5.	9^{17}	56,9	1,349063	7,6104	9^{19}	57,3	1,349211	7,6968	0,086
F., männl., Mitralinsufficienz . . .	36	130 : 70	16. 5.	9^{23}	58,4	1,349618	7,9344	9^{25}	59,0	1,349840	8,1540	0,2196
Sch., männl., Insufficienz u. Stenose .	38	185 : 95	16. 5.	9^{43}	61,9	1,350913	8,6866	9^{44}	61,9	1,350913	8,6866	0,0000
K., männl., Stenose	41	150 : 90	16. 5.	9^{34}	58,2	1,349544	7,8912	9^{36}	57,2	1,349174	7,6752	0,2160

Tabelle VII.

	Alter	Blut-druck	Datum	Zeit	Vene			Zeit	Capillare			Unter-schied
					Skala	nD	Eiweiss pCt.		Skala	nD	Eiweiss pCt.	
Sch., männl., Aorten-insuffic., Oedeme	45	200 : 120	4. 4.	2^{39}	49,0	1,346120	5,9020	2^{40}	50,3	1,346611	6,1848	0,2828
K., männl., Insuffic., Oedeme	38	250 : 200	3. 4.	10^{50}	50,0	1,346500	6,1200	10^{52}	52,2	1,347314	6,5952	0,4752
S., männl., Insuffic., Pleuritis, Oedeme	68	220 : 146	3. 4.	11^{30}	58,5	1,349655	7,956	11^{32}	60,9	1,350543	8,4626	0,5066
Sch., weibl., Insuffic., Oedeme	45	200 : ?	3. 4.	11^{24}	52,5	1,347425	6,660	11^{26}	54,8	1,348276	7,1568	0,4968
K., männl., Insuffic., Oedeme	51	230 : 140	27. 3.	10^{25}	46,5	1,345185	5,357	10^{30}	48,2	1,345824	5,7276	0,3706
W., weibl., Stenose, Stauungsorgane .	44	160 : 105	3. 4.	10^{17}	51,2	1,346944	6,3792	10^{40}	51,4	1,347018	6,4224	0,0432
B., weibl., Insuffic., Hydrothorax, Oed.	49	150 : ?	3. 4.	12^{10}	52,5	1,347425	6,660	12^{40}	50,8	1,346796	6,2928	0,3672!

Wir sehen bei diesen, nach klinischer Auffassung compensirten Herzfehlern, dass wir eine höhere Concentration im capillaren Blute gegenüber dem venösen Blute haben. Relativ selten sind umgekehrte Verhältnisse gefunden worden. Ich bin geneigt, ein solches Verhalten auf mögliche Fehlerquellen zu beziehen. Diese Erscheinung, dass das capillare Blut einen höheren Brechungsindex als das venöse aufweist, kann nur darauf beruhen, dass das Blut im Capillarsystem verdünnt oder Eiweiss in vermehrter Menge ins Gewebe abgegeben wird. Letztere Annahme ist nicht von der Hand zu weisen, wenn man sich die starke Durchlässigkeit der Gefässwände für Eiweiss bei Herzinsufficienzen in anderen Gebieten, d. h. in der Niere, ins Gedächtnis ruft.

Demnach könnte die Concentration des capillaren Blutes um so höher sein gegenüber dem venösen, je hochgradiger die Insufficienz des Herzens. Die folgenden Versuche, die bei acuten resp. bei chronischen Insufficienzen vorgenommen sind, sollen uns auf diese Frage eine Antwort geben. Es sind hierbei aus der Tabelle die Fälle ausgeschaltet, welche durch starke Digitalisgaben im Beginn der Compensation standen.

Versuch 4 ist angeführt worden, weil das Blut aus der Vene bei Gelegenheit einer Venensection entnommen worden ist. Es wurden hierbei 450 ccm Blut ablaufen gelassen. Die capillare Bestimmung des Eiweisses erfolgte eine halbe Stunde später. Wir sehen, dass sich das Blutserum in dieser Zeit so weit aus den Wasserdepots aufgefüllt hat, dass eine sehr deutliche Verdünnung selbst im capillaren Blute eingetreten ist.

Die anderen angeführten Fälle zeigen eigentlich keine merklich höheren Unterschiede im Eiweissgehalt des capillaren und venösen Blutes, wie die Versuche bei compensirten Herzfehlern. Das Resultat müsste also, bei der relativ hochgradigen Stauung, eigentlich gegen den obigen Erklärungsversuch sprechen. Erinnern wir uns aber der früher unternommenen Versuche, die bei Oedemen in Folge von Nephritis, und bei

andersartigen Oedemen vorgenommen wurden, so wissen wir, dass anormal viel Gewebsflüssigkeit dem capillaren Blute bei der Entnahme beigemengt, und dass sein Eiweissgehalt dadurch herabgesetzt wird. Wenn wir diese Verhältnisse beachten, so ist es klar, dass die Ergebnisse der Bestimmung des capillaren Eiweissgehaltes um wenigstens 0,15 pCt. zu gering angeschlagen sind, dass wir also wirklich durch die erhöhte Stauung auch einen erhöhten Verbrauch an Eiweiss im capillaren Gefässsystem beobachten können.

Wir kommen also nach den vorliegenden Untersuchungen zu folgenden Ergebnissen. Das arterielle und meist auch das capillare Blut enthält mehr Eiweiss wie das venöse. Dieser Unterschied ist zum Theil durch eine Abgabe an Eiweiss zu erklären, der im capillaren System vor sich geht. Ob dieser Verbrauch ein constanter ist, resp. wovon er im einzelnen abhängig ist, lässt sich nach meinen Untersuchungen nicht sagen. Jedoch dürfte es von Interesse sein, diese Frage weiter zu verfolgen. Weiter habe ich im Einklang mit früheren Untersuchern feststellen können, dass der Eiweissgehalt bei normalen Menschen Schwankungen unterliegt, die sich jedoch in ziemlich feststehenden Grenzen halten, und die Werthe von 7,42—9,13 pCt. Eiweiss nicht über- resp. unterschreiten.

Bei Herzinsufficienzen, seien sie bedingt durch Klappenfehler oder andere Erkrankungen der Kreislauforgane, findet bisweilen, und zwar nur dann eine Herabsetzung des Eiweissgehaltes des Serums statt, wenn sie klinisch erkenntlich decompensirt sind. Ich möchte noch ganz besonders betonen, dass selbst ganz hochgradige Decompensation nicht unbedingt eine Erniedrigung des Eiweisswerthes herbeizuführen braucht, sondern dass wir hierbei eventuell ganz normale Verhältnisse beobachten können. Andere accidentelle Momente, wie z. B. die hochgradige Pleuritis in Fall No. 3 brauchen keine Veränderungen auf das Sinken des Eiweissgehaltes auszuüben. Der einzige Factor, der für diese Herabsetzung der Concentration verantwortlich zu machen ist, ist die erlahmende Herzkraft. Die relativ hoch liegenden Eiweisswerthe im capillaren System — die ja noch durch Beimengung mit Zellsaft verdünnt worden sind — lassen sich gegenüber den Werthen des Venenblutes dadurch erklären, dass bei der verlangsamten Circulation die Abgabe von Eiweiss in dem capillaren System intensiver ist, vielleicht in Folge der veränderten Capillarwanddurchlässigkeit. Dass der Unterschied im Versuch 6 so hoch liegt, ist vielleicht dadurch zu erklären, dass eine erhöhte Diffusion von Gewebsflüssigkeit in die capillaren Gefässe stattgefunden hat, wodurch eben das venöse Serum in seiner Concentration so stark herabgesetzt worden ist. Solche hochgradigen Verdünnungen sind natürlich beim normalen Menschen ausgeschlossen.

Verhalten des Eiweissgehaltes des Blutes bei Nierenkrankheiten.

Die ersten Blutuntersuchungen bei Nephritiden wurden von Gregory, Bostock und Christison (16) ausgeführt und ergaben eine starke Verminderung der festen Stoffe des Serums. Etwas später wurde dann von Schmidt (17) bei einigen Fällen von Nephritis eine Vermehrung der Blut-



flüssigkeit, also ein Volumen auctum im allgemeinen und eine Verdünnung des Serums im besonderen gefunden. Spätere Forscher, u. a. Frerichs (15), ermittelten eine Wasserzunahme des Blutes, also eine echte Hydrämie. Nach den Angaben von Grawitz (11) richtet sich die Blutzusammensetzung bei Nephritiden ganz nach der Art der pathologischen Veränderungen des Organes, mag es sich nun um interstitielle oder parenchymatöse Formen handeln. Nach seiner Ansicht ist ferner der Grad der Erkrankung von Bedeutung, und schliesslich spielt die wesentlichste Rolle bei der Herabsetzung der Blutconcentration das Vorhandensein von Oedemen. Bei der parenchymatösen chronischen Form soll eine Herabsetzung der Concentration des Gesammtblutes, welche mancherlei Schwankungen unterworfen sei, auftreten. Bei der chronisch interstitiellen Form unterscheidet er zwei Stadien. Die leichte Erkrankung der Niere macht keine, von der Norm besonders abweichende Erscheinungen im Blute wegen der compensatorisch eintretenden vermehrten Herzarbeit. Dagegen tritt bei schwerer Erkrankung eine starke Concentrationserniedrigung ein, da bei der fortschreitenden Entzündung eine gewaltige Inanspruchnahme der Herzkraft eintritt, die schliesslich versagt, sodass damit „das Symptomenbild der gestörten Compensation bei allgemein zunehmendem Marasmus" auftritt. In Folge dieser Kreislaufinsufficienz müssen hier dann natürlich ähnliche Verhältnisse, wie sie früher beschrieben worden sind, geschaffen werden. Nach den Untersuchungen von Askanacy (19) ist das ausschlaggebende Moment bei der Veränderung des Blutserums das Auftreten von Oedemen. Während er nämlich bei Nephritiden ohne Oedeme fast regelmässig normalen Serumbefund erheben konnte, fand er bei dem Vorhandensein von hydropischen Zuständen den Wassergehalt bei fast allen untersuchten Fällen erhöht und zwar bis über 94 pCt. Ein Parallelismus zwischen der Stärke der Serumverdünnung und dem Grade der Oedeme war nicht zu constatiren, so dass „zuweilen ein Patient mit geringem Anasarka ein wässerigeres Blutserum hatte, als ein anderer mit starken Oedemen". Dagegen fand er bei Zu- resp. Abnahme der hydropischen Erscheinungen ein umgekehrt proportionales Verhalten der Concentration des Serums. Mit diesen Ergebnissen bestätigt Askanacy die Befunde früherer Autoren, wie Peiper (20), Menicanti (21), Hammerschlag (22), von Jaksch (23), Stintzing und Gumprecht (15). Weiter nimmt er auf Grund seiner Untersuchungen an, dass die Eiweissausscheidung im Urin eine grosse Rolle bei der Serumconcentration spielt. Auch die Wasserausscheidung, d. h. die Menge des täglichen Urins, soll von nicht zu unterschätzender Bedeutung sein. Interessante Beobachtungen machte Reiss (24) bei vergleichenden Untersuchungen der Blutconcentration und des Körpergewichts bei Säuglingen. Er fand nämlich, dass Gewichtszunahme, beruhend auf Wasseretention im Körper, eine Verringerung, Gewichtsverlust, in Folge von Wasserabgabe ein Steigen des Eiweissgehaltes des Serums, d. h. also eine Erniedrigung resp. Erhöhung der Concentration bewirke. Wenn wir diese Erfahrungen von Reiss auf die hydropischen Formen der Nephritis beziehen, so erscheint es von vornherein klar zu sein, dass wir bei auftretenden Oedemen, die natürlich auf Wasserretention im



Körper beruhen, ein Sinken des Eiweissgehaltes im Blutserum beobachten müssen. Dieses hydrämische Verhalten des Blutes kann nun wiederum die Entstehungsmöglichkeit der Oedeme erleichtern, weil die durch toxische Einflüsse alterirten Gefässe dem Uebertreten eines verdünnten Blutserums in die Gewebe natürlicher Weise weniger Widerstand entgegensetzen werden, als einem hochconcentrirten Serum.

In den nachfolgenden Versuchen nehmen wir eine andere Eintheilung der Nephritiden vor, unter functionellen Gesichtspunkten. Es ist von geringerem klinischen Interesse, ob das Parenchym der Niere oder ihr interstitielles Gewebe in einer bestimmten pathologischen Weise verändert sind, sondern in erster Linie die Ueberlegung, in wie weit ist die Function, die physiologische Arbeitsfähigkeit des Organes geschädigt. Bei der Niere wissen wir, dass einerseits die Blutgefässe besonders in Gestalt der Glomeruli und andererseits die Harnkanälchen ganz verschiedene Filtrations- resp. Secretionsarbeiten zu leisten haben. Während nämlich die Glomeruli die flüssigen Bestandtheile, in erster Linie also das Wasser, aus dem Gefässsystem austreten lassen, werden durch Secretion der Tubulus-Zellen die meisten anderen Harnsubstanzen ausgeschieden. Um nun zu erfahren, welcher dieser beiden Factoren bei der Nierenarbeit geschädigt ist, haben Schlayer und Takayasu (25) eine Reihe von Untersuchungen angestellt, indem sie bei experimentell erzeugten Schädigungen einerseits der Glomeruli, andererseits der Tubuli die Ausscheidungsverhältnisse bestimmter Körper prüften. Von körpereigenen Substanzen verwandten sie Kochsalz und Wasser, von körperfremden Milchzucker und Jodkali bei ihren Untersuchungen. Das Ergebniss dieser Versuche war: „Zerstörung der Tubuli hat verschlechterte Ausscheidung von Kochsalz und Jodkali zur Folge, sind aber die Nierengefässe geschädigt, so wird der Milchzucker verlängert ausgeschieden. Die Grösse der Wasserausscheidung erlaubt kein sicheres Urtheil über den Zustand einer Niere, nur die nephritische Oligurie ist ein sicheres Zeichen schwerer Nierengefässchädigung." Die Ausscheidungszeit beträgt für 1 oder 2 g Milchzucker beim normalen Menschen im Maximum 5 Stunden. Hierbei ist von Wichtigkeit, dass krankhafte Veränderungen anderer Organe die Ausscheidungszeit nicht beeinflussen. Nur bei schweren Herzinsufficienzen wird diese Zeitangabe unzuverlässig. Die Ausscheidungszeit für 0,5 bis 1 g Jodkali beträgt im Höchstfalle 55 bis 60 Stunden. Diese Erfahrungen von Schlayer und Takayasu veranlassen mich, die Eiweissuntersuchungen des Blutserums nach den Gesichtspunkten der functionellen Schädigung einerseits der Nierengefässe, andererseits der Harnkanälchen vorzunehmen.

Bevor ich auf die Ergebnisse dieser Untersuchungen näher eingehe, möge es mir gestattet sein, einen Fall von acuter Nephritis in Folge von Sublimatvergiftung zu erwähnen. Die Patientin hatte am 26. 4. 1911, morgens, 3 Angerer'sche Pastillen à 1 g genommen. Nach 2 $^1/_2$ Stunden trat Erbrechen ein, das bis zum Tode in unverminderter Stärke fortbestand. Gleichzeitig bestand von dem Augenblick der Intoxication an totale Anurie. Auch wurde später bei der Section keine Urinflüssigkeit in der Blase gefunden. Als Patientin um 4 Uhr in die Klinik einge-



liefert wurde, fand sich ein refractometrischer Index von 1,353196 oder ein Eiweissgehalt von 10,007 pCt. im Serum des capillaren Blutes. Dieser Werth sank dauernd am nächsten Tage bis auf 1,351283, entsprechend einem Eiweissgehalt von 8,9006 pCt, und im venösen Blute auf 1,350913, einem Eiweissgehalt von 8,6866 entsprechend. Am 23. 4. war der Werth noch weiter gesunken, und zwar auf 1,350728 oder, im Procentgehalt des Eiweisses angegeben, auf 8,5796. Von jetzt ab stieg die Concentration des Serums andauernd, bis sie am 30. 4., mittags 12 Uhr 31 Min. den höchsten beobachteten Werth von 1,355474 erreichte, was einem Eiweissgehalt von 11,334 pCt. entspricht. Dieses Verhalten können wir uns nur so erklären, dass der zunächst sehr hochliegende Eiweissgehalt des Serums eine Verdünnung erfahren hat durch Resorption der vorhandenen Gewebsflüssigkeit in das Gefässsystem, oder dass ein Verbrauch von Eiweiss im Organismus eingetreten ist, der eben nicht ersetzt werden konnte, weil es unmöglich war, der Patientin Nahrung zuzuführen. Ich glaube, dass bei einem Erklärungsversuch nur diese beiden Factoren in Frage kommen. Durch den Verbrauch von Eiweiss allein würde sich bei dem dauernden Erbrechen, das eine Eindickung der Blutflüssigkeit und damit eine Concentrationssteigerung zur Folge haben muss, dieses Absinken des Eiweissgehaltes nicht erklären lassen. Durch Resorption der Gewebsflüssigkeit in die Gefässe würde ja die Verdünnung erklärt werden können, aber es müsste ja bei dem dauernden Erbrechen der Kranken, das natürlich dem Organismus viel Wasser entzogen hat, eine beim normalen Menschen unmöglich vorhandene Menge von Gewebsflüssigkeit vorhanden gewesen sein, um eine Verminderung des Eiweissgehaltes von 10,0072 auf 8,5796 pCt. herbeizuführen. Ich nehme deshalb an, dass neben der Resorption von Gewebsflüssigkeit, die eben ausgereicht hat, um den Flüssigkeitsverlust des Blutes in Folge des andauernden Erbrechens zu decken, ein Verbrauch von Eiweiss Hand in Hand gegangen ist. Mit dem Augenblick, wo der Zufluss von Gewebsflüssigkeit versiegte, sehen wir dann eine enorme Bluteindickung einsetzen, die sich durch den abnorm hohen Eiweissgehalt von 11,334 documentirt. Dieser Fall zeigt uns mit fast absoluter Sicherheit, dass der Eiweissgehalt neben relativen Schwankungen auch absoluten Werthveränderungen ausgesetzt ist, der nur durch einen Verbrauch von Eiweiss zu erklären ist, der, wie wir schon früher gesehen haben, im capillaren System vor sich gehen muss.

Bei den weiteren Untersuchungen von Nephritiden hat sich nun ein ähnliches Verhalten des Eiweissgehaltes des Blutserums im capillaren System im Vergleich zu dem des venösen gezeigt, wie in früheren Versuchen bei normalen Menschen. Wir fanden nämlich bisweilen ein Ueberwiegen der Concentration im venösen, bisweilen im capillaren Serum. Letzteres Verhalten, das wir bei normalen Menschen als die gewöhnliche Erscheinung betrachten könnten, fand sich bei unseren Fällen relativ selten, aus dem einfachen Grunde, weil hier in Folge der Oedeme eine Verdünnung des capillaren Serums mit Gewebsflüssigkeit bei der Blutentnahme eintreten musste. Je hochgradiger die Oedeme waren, desto grösser wurden die Unterschiede der Concentration zu Ungunsten



des capillaren Serums. Folgende Versuche, die zunächst nach rein klinischen Erscheinungen zusammengestellt sind, mögen dies bestätigen. (s. nebenstehende Tabelle VIII).

Wir sehen also aus diesen Versuchen, dass der Eiweissgehalt des Blutserums bei chronischen Nephritiden durchaus normal sein kann. Selbst das Vorhandensein von Oedemen, wie im Versuch 3, braucht nicht immer eine Hydrämie hervorzurufen. Meistentheils tritt allerdings mit hydropischen Zuständen eine Concentrationserniedrigung ein, die jedoch keinen Parallelismus zu der Stärke der Oedeme formuliren lässt. Dass die Eiweissausscheidung, wie Askanazy annimmt, einen grossen Einfluss auf die Concentration des Serums ausübt, scheint wenigstens bei den chronischen Formen der Nephritis nicht der Fall zu sein. Denn in Versuch 4 sehen wir eine erhebliche Verminderung des Eiweissgehaltes des Serums, ohne dass irgend nennenswerthe Eiweissverluste im Urin nachweisbar waren. Dagegen finden wir in Versuch 3 bei einer deutlichen Albuminurie ein ganz normales Verhalten der Eiweissconcentration. Wie die Eiweissausscheidung im Urin bei acuten Nephritiden auf den Eiweissgehalt des Serums wirkt, bin ich nicht in der Lage angeben zu können. Ich bin, gerade wie Grawitz, der Ansicht, dass die Verminderung des Eiweissgehaltes weniger auf die Nephritis zu beziehen ist — wenigstens bei den hier beobachteten chronischen Formen — als vielmehr auf eine secundäre Herzinsufficienz, da wir bei geringen Graden von Nephritis, bei denen eine Compensation durch den Kreislauf eintritt, ganz normale Serumconcentration beobachten konnten.

Was nun die Eiweissconcentration bei Schädigung der Glomeruli, d. h. des vasculären Systems einerseits und der Tubuli andererseits betrifft, so habe ich sowohl bei der Verlängerung der Jodausscheidung von über 60 Stunden, wie auch bei Formen von Nephritis, die bei normaler Jodausscheidung mit Oligurie einhergingen, wo wir also eine Schädigung des Gefässsystems annehmen müssen, keine Verschiedenheit in der Concentration des Serums feststellen können (s. nebenstehende Tabelle IX).

Wir sehen also, dass auch nicht die Schädigung der Niere in einer bestimmten Form einen wesentlichen Einfluss auf das Verhalten der Concentration des Serums auszuüben vermag. Nur dann, wenn wir uns von dem Vorhandensein von Oedemen, die wohl in erster Linie als Decompensationserscheinungen des Kreislaufes zu betrachten sind, überzeugen konnten, sehen wir, dass eine Abnahme der Serumconcentration eintritt.

Die Unterschiede, die wir im Eiweissgehalt des capillaren Serums und dem Serum des Venenblutes gefunden haben, beruhen, wie schon anfangs erwähnt wurde, auf einer Verdünnung des capillaren Blutes, die bei dem Einstich in die Fingerbeere eintritt. Je hochgradiger die Oedeme bei Nephritis sind, desto mehr Gewebsflüssigkeit wird bei der Blutentnahme dem ausfliessenden Blute beigemischt, sodass wir recht beträchtliche Unterschiede in dem Eiweissgehalt des venösen und capillaren Serums vorfinden können. In Fall No. 5 und 6 sehen wir das normale Verhalten, nämlich, dass das Serum des capillaren Blutes höhere Eiweiss-

Tabelle VIII.

	Alter	Blut-druck	Hgl.	Da-tum	Zeit	Vene			Zeit	Capillare			Unter-schied
						Skala	nD	Eiweiss pCt.		Skala	nD	Eiweiss pCt.	
B., männl., chron. Nephrit., Alb. 3 pM., Cylinder, starke Oedeme	55	205 : 170	64	11. 3.	9^{31}	56,65	1,346740	6,2604	9^{35}	48,35	1,345879	5,7603	0,5001
G., männl., arteriosklerotische Nephrit., Alb. 1/2 pM., Cylinder, Oedeme . .	60	240 : 150	65	19. 4.	11^{3}	55,1	1,348397	7,2216	11^{4}	54,5	1,34817	7,0920	0,1296
B., männl., chron. Nephritis, Cylinder, Alb. 3 pM., starke Oedeme . . .	50	220 : 180	50	4. 4.	11^{40}	62,2	1,351024	8,7508	11^{47}	60,4	1,350358	8,3656	0,3852
F., männl., chron. Nephritis, Ascites, Oedeme, Cylinder, Alb. 3 pM. . .	49	225 : 110	68	14. 4.	11^{2}	49,5	1,34631	6,091	11^{4}	49,1	1,346158	5,9238	0,1672
W., männl., Nephritis, geringe Oedeme, Cylinder, Alb. 3 pM.	60	240 : 160	54	18. 4.	3^{2}	54,5	1,34817	7,092	3^{4}	54,6	1,348208	7,1136	0,0216!
N., männl., arteriosklerotische Nephrit., geringe Oedeme, Alb. 3 pM., Cylinder	72	205 : 130	58	18. 4.	10^{14}	49,6	1,3436338	6,0328	10^{15}	51,3	1,346931	6,4008	0,3680

Tabelle IX.

	Alter	Blut-druck	Hgl.	Urin-menge	Alb. pM.	Oedeme	Jod-ausscheidung					Datum	Zeit	Vene			Zeit	Capillare			Unter-schied
							54	56	58	60	62			Skala	nD	Eiweiss pCt.		Skala	nD	Eiweiss pCt.	
F., männl., chron. Nephritis .	49	225 : 110	68	900	4	stark	0	0	0	0	0	14. 4.	11^{2}	49,5	1,34631	6,091	11^{4}	49,1	1,346158	5,9238	0,1627
G., männl., chron. parench. Neph.	27	135 : 175	78	1000	3	stark	+	0	0	0	0	4. 4.	11^{30}	58,7	1,349739	7,9992	11^{32}	56,3	1,348841	7,4808	0,5184
M., weibl., Nephritis acuta! .	29	180 : 130	75	1500	2 1/2	0	+	+	+	+	+	19. 4.	11^{27}	56,3	1,348841	7,4808	11^{30}	58,7	1,349739	7,9992	0,5184
W., männl., chron. Nephritis .	60	240 : 160	54	300/400	4	stark	+	+	+	+	+	18. 4.	3^{2}	54,5	1,34817	7,092	3^{4}	54,6	1,34208	7,1136	0,0216
N., männl., chron. Nephritis .	72	205 : 130	58	3000	1/2	0	+	+	+	+	+	11. 3.	10^{15}	49,6	1,346338	6,0328	10^{10}	51,3	1,346981	6,4008	0,3680
B., männl., chron. Nephritis Diabetes	55	205 : 170	64	5000	1	stark	+	+	+	+	+	11. 3.	9^{30}	50,65	1,346740	6,2604	9^{35}	48,35	1,345876	5,7603	0,5001
R., männl., chron. Nephritis .	50	220 : 180	50	1500	3	stark	+	+	+	+	+	4. 4.	11^{49}	62,2	1,351024	8,7508	11^{47}	60,4	1,340358	8,3656	0,3852

concentration aufweist, als das der Vene. Wir haben in diesen beiden Fällen gar keine oder nur ganz geringe Oedeme feststellen können. Neben dieser Beimengung von Gewebsflüssigkeit beruhen diese besprochenen Unterschiede wohl noch darin, dass wir bei der Blutentnahme in der Peripherie nicht wissen können, ob wir hauptsächlich arterielle oder venöse Gefässe anschneiden. Je mehr venöse Gefässe getroffen werden desto mehr wird sich der gefundene Werth dem des Venenserums nähern resp. ihn unterschreiten in Folge der Vermengung mit Gewebsflüssigkeit. Je mehr arterielles Blut hingegen aus dem gesetzten Einstich hervorquillt, desto grösser werden die Unterschiede gegenüber dem Venenserum ausfallen.

Verhalten des Eiweissgehaltes des Serums bei Tuberkulose.

Die Zusammensetzung des Blutes bei der Lungentuberculose ist bei der Häufigkeit der Krankheit von zahlreichen Beobachtern untersucht worden. Zuerst haben Becquerel und Rodier (14), die, wie schon früher erwähnt, ausgedehnte Blutuntersuchungen vornahmen, auch die Lungentuberculose in den Kreis ihrer Untersuchungen gezogen. Sie fanden, auch bei vorgeschrittener Erkrankung, für das specifische Gewicht normale Werthe. Später fand Oppenheimer (27) ebenfalls normale Werthe für den Blutfarbstoff wie für die Zahl der rothen Blutkörperchen. Dagegen konnte Neubert (28) 1889 bei einem grossen Theil seiner Phthisen eine Herabsetzung der rothen Blutkörperchen constatiren. Stintzing und Gumprecht (15) fanden eine erhebliche Zunahme des Wassergehaltes in dem Blute von Phthisikern. Hammerschlag (22) constatirte dagegen nur dann eine Erniedrigung der Concentration, wenn die Erkrankung mit hochgradiger Kachexie einherging. Grawitz fand bei seinen Untersuchungen sehr starke Differenzen, sodass man „nicht schlechtweg von dem Blute bei Tuberculose“ sprechen könne. Er theilt deshalb im Anklang an die Strauss'schen Untersuchungen seine Befunde in drei Phasen ein. Während er bei incipienter Phthise ohne Cavernensymptome Herabsetzung der Trockensubstanz constatiren konnte, bot sich bei chronischer Form mit Cavernensymptomen das unerwartete und überraschende Bild einer „ganz normalen Blutzusammensetzung“. Bei den ganz progressen Formen mit hektischem Fieber fand er dann wieder eine bedeutend herabgesetzte Concentration des Blutes. Die Strauss'schen Untersuchungen (29) haben dasselbe Verhalten für die Znsammensetzung des Gesammtblutes ergeben. Auch für den Eiweissgehalt fand er in dem dritten Stadium bedeutend herabgesetzte Werthe, aber nur dann, wenn die Patienten dauernd an Fieber litten. Meine Versuche, die sich auf incipiente Phthise beziehen, sind angestellt worden bei Patienten der Vorstation, bei denen in Folge sicheren Lungenbefundes (Percussion, Auscultation, Röntgenbild) eine Heilstättenbehandlung indicirt erschien. Bei diesen Tuberculosen, die der ersten Gruppe von Grawitz entsprechen, haben sich, wie die nebenstehende Tabelle X zeigt, ganz normale Werthe des Eiweissgehaltes constatiren lassen.

Wir sehen also, dass wir bei diesen incipienten Formen einen ganz normalen Eiweissgehalt vorfinden, der allerdings dadurch auffällt, dass



Tabelle X.

	Alter	Blut-druck	Hgl.	Da-tum	Zeit	Vene			Zeit	Capillare			Unter-schied
						Skala	nD	Eiweiss pCt.		Skala	nD	Eiweiss pCt.	
B., Tb. I, Ausc., Percus., Röntgenst.	42	160 : 125	68	19. 5.	5^{35}	58,75	1,349748	8,01	5^{38}	60,3	1,350321	8,3442	0,3342
K., „ „ „ „ „	30	160 : 120	72	19. 5.	5^{44}	63,8	1,351616	9,0932	5^{46}	64,15	1,351728	9,1721	0,0789
P., „ „ „ „ „	36	190 : 130	70	19. 5.	5^{49}	61,35	1,35070	8,7294	5^{52}	62,1	1,350987	8,5689	0,1605
M., „ „ „ „ „	18	150 : 115	79	19. 5.	5^{57}	59,0	1,34984	8,064	5^{59}	59,8	1,350136	8,2368	0,1728
B., „ „ „ „ „	25	175 : 100	60	19. 5.	6^{4}	60,4	1,350358	8,3356	6^{10}	61,2	1,350654	8,5368	0,1712

Tabelle XI.

	Alter	Blut-druck	Hgl.	Da-tum	Zeit	Vene			Zeit	Capillare			Unter-schied
						Skala	nD	Eiweiss pCt.		Skala	nD	Eiweiss pCt.	
T., weibl., Tb. III, utr. lat., Tb. laryng.	26	100 : 70	26	11. 5.	5^{5}	59,4	1,349985	8,1594	5^{10}	61,2	1,350654	8,5368	0,3864
B., weibl., Tb. L. III, R. II, Temp. bis 40°	19	125 : 90	20	11. 5.	5^{12}	59,0	1,349840	8,064	5^{14}	60,6	1,350432	8,4084	0,3444
M., weibl., Tb. III, utr. lat., Temp. bis 38°	15	120 : 80	56	12. 5.	3^{53}	50,7	1,346759	6,2712	3^{51}	50,8	1,346796	6,2928	0,0216
Sch., weibl., Tb. R. III, Tb. laryng., Temp. bis 40°	25	150 : 95	44	12. 5.	4^{5}	51,5	1,347055	6,444	4^{4}	52,6	1,347462	6,6816	0,2376
R., weibl., Tb. R. III, L. II, Temp. bis 40°	28	95 : 55	50	12. 5.	4^{13}	52,6	1,347462	6,6816	4^{16}	53,7	1,347869	6,9192	0,2376
F., weibl., Tb. R. III, Pneumothor., Temp. 38°	27	130 : 95	49	12. 5.	5^{8}	59,3	1,349951	8,1288	5^{11}	61,0	1,350580	8,494	0,3652
W., männl., Tb. L. III., R. I, Temp. bis 39°	56	110 : 75	45	13. 5.	5^{13}	55,0	1,348360	7,20	5^{15}	57,7	1,349359	7,7823	0,5823
L., männl., Tb. II., Tb. laryng, Temp. bis 38,5°	49	115 : 75	36	13. 5.	5^{5}	48,1	1,345788	5,7058	5^{3}	49,1	1,346158	5,9238	0,2180
P., männl., Tb. III, utr. lat., Temp. bis 39,5°	50	170 : 115	52	13. 5.	5^{21}	57,3	1,349211	7,6968	5^{23}	57,0	1,349100	7,632	0,0648

die Werthe durchweg hoch liegen. Auch die Unterschiede zwischen dem Gehalt des venösen und capillaren Blutes entsprechen durchaus der Norm. Bei den Formen, die Strauss zu der zweiten Gruppe, d. h. chronische Tuberculose mit geringem Fieber, rechnet, haben sich ganz dieselben Werthe ergeben, wie sie Strauss und Grawitz beobachten konnten. Der Eiweissgehalt sowohl im venösen wie im capillaren Blute entsprach ganz den Werthen, die bei normalen Menschen festgestellt werden konnten. Was nun die Phthisen 3. Grades anbelangt, so sind die Resultate in der umstehenden Tabelle XI zusammengefasst.

Wir sehen aus diesen Werthen, dass bei schwerer Erkrankung der Lungen keine Einheitlichkeit in dem Gehalt des Blutserums an Eiweiss besteht. In ca. der Hälfte der Fälle finden wir einen als normal zu bezeichnenden Eiweissgehalt, obgleich wir es zum Theil mit moribunden Menschen zu thun haben. Es ist dies Resultat um so überraschender, weil die Nahrungsaufnahme bei allen Patienten recht gering war. Vielleicht ist eine Erklärung dadurch gegeben, dass die meisten von ihnen an recht profusen Schweissen leiden, die natürlich eine Concentration, und damit auch eine Erhöhung des Eiweissgehaltes herbeiführen müssen. Jedoch ist diese Erklärung deshalb nicht einwandsfrei, weil wir bei den anderen Fällen, wo eine deutliche Herabsetzung des Eiweissgehaltes zu constatiren war, dieses Moment der Wasserabgabe ebenfalls in Rechnung zu ziehen haben. Vielleicht besteht die Ansicht Grawitz's, dass wir bei einzelnen Formen der schweren Phthisen eine Oligaemia vera vor uns haben, zu Recht, wodurch wir uns das Verhalten der normalen Eiweissconcentration einigermassen erklären könnten. Auffallend ist allerdings das Verhalten des Hämoglobins in den ersten beiden Fällen, wo wir bei normalem Eiweissgehalt eine abnorm niedrige Beschaffenheit des Blutfarbstoffes vorfinden, gegenüber anderen Patienten mit herabgesetztem Eiweissgehalt und relativ hochliegendem Hämoglobin.

Die recht erheblichen Unterschiede im Eiweissgehalt des venösen und capillaren Blutes dürften bei oberflächlicher Beobachtung sich dadurch erklären lassen, dass alle diese Kranken starken Schweissausbrüchen und damit einem erhöhten Wasserverlust in den Capillaren ausgesetzt sind. Je hochgradiger diese Flüssigkeitsentziehung ist, desto deutlicher müsste dann der refractometrische Werth des Capillarblutes in Folge der Wasserentziehung steigen. Hiergegen ist einzuwenden, dass es nicht einzusehen ist, dass das Blut in der Armvene, das ja doch zum grössten Theil aus den Gefässen der Peripherie besteht, einen tieferen Werth zeigen soll als das Serum der Capillaren. Es müsste ja nach einer vorhergehenden Wasserentziehung vielmehr in seiner Concentration gestiegen sein. Deshalb ist daran zu denken, ob der Unterschied bedingt sein könnte durch einen intensiveren Verbrauch von Eiweiss, der in Folge des erhöhten Nahrungsbedürfnisses der durch die krankhaften Prozesse in ihrer Ernährung geschädigten Zellen erheblicher sein dürfte als beim normalen Menschen.

Dass unsere Resultate nicht immer dieselben Werthunterschiede in dem Eiweissgehalt des venösen und capillaren Serums ergeben, liegt,



wie schon früher ausgeführt wurde, an der Unmöglichkeit, die Fehlerquellen auszuschalten, die bei der Blutentnahme aus dem capillaren System unterlaufen können. Sie liegen einerseits in der Unberechenbarkeit der Verdünnung des Blutes mit Gewebsflüssigkeit, deren Grösse ganz von dem Wasserreichthum des Gewebes abhängt, und andererseits in der Möglichkeit, dass wir bei dem Einstich mehr venöse resp. arterielle kleinste Gefässe eröffnen.

Literaturangaben.

1. Strubell, Verhandlungen des 18. Congresses für innere Medicin. Wiesbaden 1900.
2. Grober, Centralbl. f. innere Med. 1900.
3. Reiss, Inaug.-Diss. Strassburg 1902.
4. Derselbe, Beiträge zur chemischen Physiologie und Pathologie. Bd. 4. H. 3 u. 4.
5. Derselbe, Arch. f. exp. Pathologie u. Pharm. Bd. 53.
6. Derselbe, Verhandlungen der 76. Versammlung Deutscher Naturforscher und Aerzte. Breslau 1904.
7. Strauss, Therapie der Gegenwart. 1903.
8. Strauss und Chajes, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 52.
9. Reiss, Zeitschr. f. Elektrochemie. No. 37.
10. von den Velden, Zeitschr. f. exp. Pathologie u. Therapie. 1909.
11. E. Grawitz, Klinische Pathologie des Blutes.
12. Loewy, Ueber Veränderungen des Blutes unter thermischen Einflüssen. Berliner klin. Wochenschr. 1896. No. 41.
13. Chiarolanza, D. Arch. f. klin. Med. 1908. Bd. 94.
14. Becquerel und Rodier, Untersuchungen über die Zusammensetzung des Blutes usw. Citirt n. E. Grawitz.
15. Stintzing und Gumprecht, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 15.
16. Gregory, Bostok, Christison, citirt n. Askanazy. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 59.
17. C. A. Schmidt, Zur Charakteristik der epidemischen Cholera. Leipzig 1850.
18. Frerichs, Die Bright'sche Nierenkrankheit und deren Behandlung. Braunschweig.
19. Askanazy, D. Arch. f. klin. Med. Bd. 59.
20. E. Peiper, Centralbl. f. klin. Med. Bd. 18.
21. Menikanti, D. Arch. f. klin. Med. Bd. 50.
22. Hammerschlag, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 20.
23. v. Jaksch, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 23.
24. E. Reiss, Jahrbuch für Kinderheilkunde. Bd. 70.
25. Schlayer und Takayasu, D. Arch. f. klin. Med. Bd. 101.
26. Magnus, In Oppenheimer's Handbuch der Biochemie.
27. Oppenheimer, Deutsche med. Wochenschr. Bd. 89. No. 42—44.
28. Neubert, citirt n. E. Grawitz.
29. Strauss, Zeitschr. f. klin. Med. 1894. Bd. 24.



XI.

Ueber Radium und seinen Einfluss auf die Körpertemperatur des Menschen.

Von

Hans Darms.

(Hierzu Tafel VII und VIII.)

Die Erforschung der mannigfachen biologischen Wirkungen der Radiumemanation hat zu den interessantesten Resultaten geführt. Ich erinnere nur an die Förderung des Keimwachsthums [49[1])], an die Activirung der Fermente (118, 14, 56, 119) und Erhöhung des Gesammtstoffwechsels (159), an die Umwandlung des Mononatriumurat und an die entzündungshemmende Wirkung (66), endlich auch an die Steigerung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes (187, 78). Weniger bekannt dürfte der Einfluss der Radiumemanation auf die Körpertemperatur des Menschen sein. Hierüber bestanden bis jetzt noch keine exacten Untersuchungen. Loewenthal (Braunschweig) (111) hat zuerst beobachtet, dass bei starker Reaction, wie er sie in seiner Arbeit in der Berliner klinischen Wochenschrift, 1906, No. 46 geschildert hat, natürlich auch öfter fieberhafte Temperaturen auftreten. Ebenso hat er bei malignen Tumoren Beobachtungen angestellt (113) und Temperatursteigerung durch Emanationswirkung constatirt, welche sich aus der Activirung der Autolyse erklären.

Lion (109), der mit als erster Radiumemanation inhaliren liess, wies darauf hin, dass durch die Emanationswirkung eine Temperatursteigerung bis zu 1,8° C. bei Tuberculose erzeugt werde, ohne dass jedoch eine Heilwirkung zu Stande komme. Ferner berichtet Fürstenberg in seiner Arbeit: „Weitere Erfahrungen über Radiumemanation" (56) über Untersuchungen, die er im Emanatorium über die Beeinflussung der Körpertemperatur durch Radiumemanation anstellte. Dabei zeigte sich, dass in der Mehrzahl der beobachteten Fälle bald nach Beginn der Sitzung ein langsamer Anstieg der Körpertemperatur eintrat (bis zu 0,5° C.). Das Absinken der Temperatur ging dann ebenso langsam von Statten.

Ich habe nun im Emanatorium der hydrotherapeutischen Anstalt der Universität Berlin genauere Versuche angestellt an Personen, die ich theils Emanation Stunden lang inhaliren, theils emanationshaltiges Wasser trinken liess, und zwar, um die Wirkung des Wassers allein auszuschalten, in möglichst concentrirter Form.

Zu den Versuchen standen ausser dem Verfasser neun Personen zur Verfügung. Verf. machte alle Messungen an sich selbst mit. Von den Patienten wurden mit Emanation behandelt wegen

chronischem Gelenkrheumatismus	3
Ischias	1
chronischer Gicht	2
Schlaflosigkeit	2
Acne rosacea	1

1) Die Zahlen in Paranthesen beziehen sich auf die Litteraturnachweise im Anhang.



Versuchsanordnung.

Je nach der Art der Emanationszufuhr gliedern sich meine Versuche in drei Gruppen. Die Emanation wurde zugeführt durch: 1. Inhalation, 2. Trinken, 3. Inhalation und Trinken zugleich.

Jede der drei Gruppen schliesst einen Controlversuch, d. h. ohne Emanationszufuhr, ein.

Bei sämmtlichen Versuchen wurde ausser der Körpertemperatur gleichzeitig die Aussentemperatur gemessen und der Feuchtigkeitsgrad der Luft sowie der Kohlensäuregehalt festgestellt.

1. Versuch mit Inhalation von Radiumemanation.

Die genauesten Aufschlüsse über die Wirkung der Emanation erhält man natürlich, wenn man alle mitwirkenden Factoren nach Möglichkeit ausschliesst. Das geschieht bei der Inhalation der gasförmigen Radiumemanation. Die eingeathmete Emanation verlässt aber sehr rasch den Körper wieder durch die Lungen. Daher ist zur Sättigung des Blutes mit Emanation stundenlanger Aufenthalt in einem Raum nöthig, der eine Atmosphäre von constantem Emanationsgehalt enthält. Je höher die Tension der Emanation in der Luft ist, desto mehr Emanation wird vom Blut absorbirt. Nicht als ob das Blut eine specifische Affinität zur Emanation habe [Blut nimmt z. B. 10 pCt. weniger Emanation im Reagenzglas auf als Wasser (142)], vielmehr verhält sich die Emanation wie ein indifferentes Gas, wird also dem Partiärdruck entsprechend aufgenommen und abgegeben. Je länger nun der Organismus in emanationsreicher Luft bleibt, desto mehr steigt seine Sättigung mit Emanation an, und er stellt sich auf ein Emanationsspannungsgleichgewicht mit der umgebenden Atmosphäre ein, in dem er während der Dauer des Versuches verbleibt. Ja, neuere Untersuchungen von Gudzent (66) haben zu dem überraschenden Ergebnis geführt, dass sich die Emanation im Blut aufspeichert. Schon nach $^1/_4$ Stunde Aufenthalt im Emanatorium war im Liter Blut (entnommen aus einer Armvene) etwa ebensoviel Emanation enthalten, wie im Liter Luft des Emanatoriums, nach 3 Stunden aber bereits die siebenfache Menge. Die Ursache dieser Anhäufung ist noch nicht aufgeklärt.

Im Emanatorium wird die erforderliche Atmosphäre von constantem Emanationsgehalt durch einen von der Radiogengesellschaft zu Charlottenburg hergestellten Apparat erzeugt. Dieser vereinigt folgende Eigenschaften: er liefert die Emanation, erneuert den Sauerstoff und absorbirt die ausgeatmete Kohlensäure und den Wasserdampf.

Der Rauminhalt unseres Emanatoriums, welches gegen die umgebende Atmosphäre durch Doppelthür gut abgedichtet ist, beträgt 30 cbm. Darin sassen die 10 Versuchspersonen (einschliesslich Verf.) in bequemen Korbsesseln jeden Tag über zwei Stunden lang, während der Apparat in Thätigkeit war.

Die gespendete Emanationsmenge betrug durchschnittlich 400 Volteinheiten (ca. 4 M.E. pro Liter Luft und Stunde).

Die Temperaturmessungen wurden mit fehlerfreien Fieberthermometern angestellt, die in die Mundhöhle genau 5 Minuten lang eingelegt wurden.



Tabelle zur Versuchsgruppe 1: Inhalation.

a) Controltag. (Im Emanatorium ohne Radium-Zufuhr.)

	Zimmer-Temp. °C.	Luft-Feuchtigk.	H. B.	H. P.	H. M.	Fr. K.	Frl. W.	Frl. S.	Fr.Sch.	Fr. Z.	Fr. Wz.	D.
Im Warteraum .	21,5	68	36,9	36,85	36,45	36,6	37,2	36,7	37,3	36,7	37,1	36,5
Im Emanatorium	21,5	69	36,9	37,0	36,65	36,55	37,25	36,8	37,25	36,9	37,2	36,7
10 Min. später .	23	73	36,95	37,05	36,8	36,55	37,25	36,8	37,35	36,85	37,2	36,85
30 „ „ .	24	80	36,95	37,0	36,7	36,7	36,95	36,65	37,35	36,85	37,2	37,05
1 Std. „ .	25	83	36,9	37,05	36,5	36,65	37,3	36,5	37,3	36,9	37,1	36,95
2 „ „ .	25,5	88	37,0	37,0	36,9	36,6	37,3	36,7	37,25	36,7	37,2	36,95
Im Warteraum .	22	64	36,9	36,9	36,8	36,4	37,05	36,6	37,2	36,95	37,0	36,8

b) Inhalationstage. (Im Emanatorium mit Radiumzufuhr.) Voltabfall: ca. 400 pro Liter und Stunde.

1. Versuchstag.

	Zimmer-Temp. °C.	Luft-Feuchtigk.	H. B.	H. P.	H. M.	Fr. K.	Frl. W.	Frl. S.	Fr.Sch.	Fr. Z.	Fr. Wz.	D.
Im Warteraum .	21	59	36,5	37,1	36,7	36,7	36,9	36,8	37.25	Pat. nicht erschienen	37,4	36,7
Im Em. v. Beginn	23	72	36,6	37,1	36,75	36,75	36,95	36.9	37,3		37,4	36,5
10 Min. n. „	24	77	36,6	37,15	36,75	36,8	37,0	36,8	37,35		37,6	36,45
30 „ „ „	24,5	80	36,8	37,2	36,8	36,9	37,2	36,85	37,35		37,6	36,8
1 Std. „ „	24,5	81	36,75	37,1	36,5	36,8	37,35	36,85	37,4		37,6	36,9
2 „ „ „	24,5	84	36,4	37,0	36,65	36,8	37,2	36,7	37,2		37,4	36,9
Im Warteraum .	23,5	65	36,3	36,95	36,4	36,6	36,7	36,5	37,0		37,3	36,6

2. Versuchstag.

	Zimmer-Temp. °C.	Luft-Feuchtigk.	H. B.	H. P.	H. M.	Fr. K.	Frl. W.	Frl. S.	Fr.Sch.	Fr. Z.	Fr. Wz.	D.
Im Warteraum .	22	59	36,6	36,85	36,8	36,6	36,9	36,0	37,15	37,0	37,35	37,1
Im Em. v. Beginn	23	63	36,7	36,9	36,9	36,7	36,95	37,0	37,2	36,9	37,45	37,2
10 Min. n. „	23,5	68	36,75	37,15	37,0	37,0	37,3	36,9	37,2	37,05	37,4	37,1
30 „ „ „	24	77	36,7	37,2	36,85	36,9	37,2	36,95	37,15	37,2	37,4	37,0
1 Std. „ „	24,5	80	36,55	37,3	36,85	37,0	37,0	36,9	37,3	36,95	37,45	36,85
2 „ „ „	25	84	36,4	37,1	36,8	37,0	36,95	37,0	37,25	37,0	37,4	36,8
Im Warteraum .	22,5	60	36,2	36,95	36,8	36,95	36,7	36,9	37,0	36,7	37,2	36,65

3. Versuchstag.

	Zimmer-Temp. °C.	Luft-Feuchtigk.	H. B.	H. P.	H. M.	Fr. K.	Frl. W.	Frl. S.	Fr.Sch.	Fr. Z.	Fr. Wz.	D.
Im Warteraum .	21,5	71	37,0	37,05	36,9	36,9	37,3	36,8	37,1	36,8	37,5	37,1
Im Em. v. Beginn	22	74	36,9	37,2	37,1	37,0	37,3	36,9	37,1	37,0	37,5	37,2
10 Min. n. „	23	79	37,0	37,25	37,1	37,0	37,3	36,9	37,15	37,05	37,6	37,25
30 „ „ „	24	82	37,1	37,1	37,0	37,0	37,3	36,6	37,1	37,1	37,6	37,3
1 Std. „ „	24	85	37,1	37,2	37,1	37,0	37,2	36.8	37,1	37,1	37,45	37,2
2 „ „ „	25	88	37,1	37,1	37,0	36,9	37,1	36,8	37,1	36,7	37,55	37,2
Im Warteraum .	23	65	36,9	37,05	36,9	36,7	37,05	36,75	36,9	36,7	37,5	37,1

4. Versuchstag.

	Zimmer-Temp. °C.	Luft-Feuchtigk.	H. B.	H. P.	H. M.	Fr. K.	Frl. W.	Frl. S.	Fr.Sch.	Fr. Z.	Fr. Wz.	D.
Im Warteraum .	21	79	37,05	37,25	36,9	37,1	37,1	36,8	37,2	37,5	37,6	36,7
Im Em. v. Beginn	21	80	37,05	37,2	37,0	36,95	37,1	37,15	36,85	37,2	37,65	37,0
10 Min. n. „	24	87,5	37,15	37,3	36,9	37,1	37,15	37,1	37,15	37,05	37,6	37,0
30 „ „ „	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1 Std. „ „	24,5	89	36,95	37,2	37,0	37,05	37,35	37,1	37,2	37,05	37,5	37,05
2 „ „ „	24,5	90	36,8	37,15	37,0	37,0	37,4	36,8	37,7	36,85	37,45	36,8
Im Warteraum .	23	81	36,8	37,0	36,7	36,7	37,2	38,0	37,0	36,5	37,1	36,8

5. Versuchstag.

	Zimmer-Temp. °C.	Luft-Feuchtigk.	H. B.	H. P.	H. M.	Fr. K.	Frl. W.	Frl. S.	Fr.Sch.	Fr. Z.	Fr. Wz.	D.
Im Warteraum .	21	75	36,1	37,0	36,9	36,8	37,0	36,9	36,7	37,0	37,3	36,9
Im Em. v. Beginn	22	80	36,9	37,0	36,9	37,2	37,1	37,0	36,8	37,0	37,35	36,9
10 Min. n. „	23	85	37,0	37,1	37,0	37,2	37,25	37,05	37,1	37,1	37,4	37,0
30 „ „ „	23,5	89	37,0	37,2	37,05	37,3	37,3	37,05	36,9	37,2	37,3	37,1
1 Std. „ „	24	90	36,8	37,3	37,0	37,1	37,3	37,0	36,0	37,1	37,3	37,0
2 „ „ „	24	90	36,9	37,2	37,0	37,1	37,1	37,0	37,0	37,2	37,35	36,9
Im Warteraum .	22	79	36,7	37,1	37,0	37,0	36,7	38,3	36,7	37,0	37,3	36,9



Bevor die Versuchspersonen in das Emanatorium eintraten, hatten sie sich im Warteraum bereits 10 Minuten lang ausgeruht und waren dann dort auf ihre Körpertemperatur in der angegebenen Weise untersucht worden. Die zweite Messung erfolgte 5 Minuten später, nach dem Eintritt ins Emanatorium, jedoch bevor der Emanationsapparat in Thätigkeit gesetzt wurde. Die Thüre zu dem Emanatorium war über Nacht verschlossen gehalten.

Nachdem die Emanation 5 Minuten lang inhalirt worden war, wurde das Thermometer wieder eingelegt und 5 Minuten später, also 10 Minuten nach Beginn der Emanationswirkung das Resultat verzeichnet. Ebenso wurde verfahren 30 Minuten nach Beginn, 1 Stunde und 2 Stunden später. Alsdann begaben sich die Versuchspersonen wieder in den Warteraum und wurden dort abermals auf ihre Körpertemperatur untersucht. — An dem zu dieser Versuchsgruppe gehörenden Controltage war das Emanatorium vorher 24 Stunden lang gelüftet worden. Während der Dauer des Versuchs wurde nur Sauerstoff zugeführt. Ueberhaupt waren alle Functionen des Emanationsapparates in Thätigkeit, ausser derjenigen der Emanationszufuhr. Der Voltabfall der Atmosphäre im Emanatorium betrug 43,5 pro Liter Luft und Stunde. Dieser schwache Emanationsgehalt (ca. 0,4 M.-E.) rührt her von der inducirten Activität der Wände.

Die Resultate der Messungen ergeben sich aus den Tabellen auf Seite 170, deren Werthe ich der besseren Uebersicht halber auch in Curven (cf. Tafel VII) graphisch dargestellt habe.

Ein Vergleich der Tabellenwerthe bezw. der Curven ergiebt, dass in den meisten Fällen im Emanatorium ein allmählicher Anstieg der Körpertemperatur und darauf ein allmählicher Abfall derselben erfolgt. Dabei wurde das Temperaturmaximum von den einzelnen Patienten an verschiedenen Tagen nicht etwa regelmässig zu demselben Zeitpunkt nach Einsetzen der Emanationswirkung erreicht.

Ein Ausnahmefall bei der Patientin Frl. S. an zwei Tagen hintereinander beruht offensichtlich auf einem fieberhaften Zustand der Patientin.

Eine übersichtliche Zusammenstellung der erreichten Temperaturmaxima ergiebt folgendes Bild:

Inhalation.

	Temperaturmaximum zuerst erreicht	
	ohne Emanation Voltabfall 43,5 pro Liter u. Stunde	mit Emanation Voltabfall ca. 400 pro Liter u. Stunde
Im Warteraum	in 0 Fällen, 0 pCt.	in 3 Fällen, rund 6 pCt.
Im Emanatorium	„ 2 „ 20 „	„ 7 „ „ 14 „
Nach 10 Min.	„ 3 „ 30 „	„ 13 „ „ 26 „
„ 30 „	„ 2 „ 20 „	„ 14 „ „ 28 „
„ 1 Std.	„ 1 „ 10 „	„ 7 „ „ 14 „
„ 2 „	„ 1 „ 10 „	„ 3 „ „ 6 „
Im Warteraum	„ 1 „ 10 „	„ (2) „ „ (4) „

Diese Aufstellung lässt erkennen, dass nach dem Einsetzen der Emanation bei der überwiegenden Mehrzahl (54 pCt.) ein An-

stieg der Körpertemperatur innerhalb der ersten halben Stunde erfolgt. Davon erreichen 26 pCt. bereits nach 10 Minuten das Temperaturmaximum, und 28 pCt. bei der Messung nach 30 Minuten. Nach der ersten halben Stunde tritt dann in diesen Fällen ein meist constanter Temperaturabfall ein, während Aussentemperatur sowie Luftfeuchtigkeit im Emanatorium beständig steigen.

Nur 14 pCt. erreichen ihr Maximum erst nach einstündiger Wirkung der Emanation.

Die grösste Temperaturdifferenz im Emanatorium nach der Einwirkung der Emanation betrug 0,65 ° C.

Ein Vergleich mit dem Ergebniss des Controltages zeigt, dass allerdings auch ohne Emanationswirkung ein leichter Temperaturanstieg (bei 30 pCt. 10 Minuten nach dem Eintritt ins Emanatorium) zu beobachten war. Doch tritt diese Erscheinung hier lange nicht so stark und nicht so häufig auf und ist vielleicht auch durch den geringen Grad inducirter Activität im Emanatorium mitbedingt.

2. Versuch mit Trinken von Emanation.

Getrunkene Emanation wirkt nach den Untersuchungen von Plesch (142) langsamer, weniger in- und extensiv, aber nachhaltiger als eingeathmete Emanation. Sie gelangt vom Darm aus durch das Pfortadersystem und die Leber, oder durch den Ductus thoracicus, also ohne ins arterielle System überzugehen, direct zum Herzen und zu den Lungen, wo sie ausgeathmet wird. Eine successive Anhäufung von Emanation findet also beim Trinken nicht statt, wie die Untersuchung von Gudzent bestätigt hat. Gudzent fand $^1/_4$ Stunde nach dem Trinken im Liter Blut nur $^1/_{200}$ der eingeführten Emanationsmenge. Nach 2 Stunden war keine Spur mehr nachzuweisen (66).

Die Versuchspersonen wurden in drei Gruppen zu je dreien getheilt. Ausserdem erhielt die 10. Versuchsperson als Controlversuch ohne ihr Wissen das gleiche Quantum Aqua destillata, wie die übrigen emanationshaltiges Wasser. Letzteres wurde aus Trinkemanatoren der Radiogen-Gesellschaft zu Charlottenburg entnommen. Es wurden jedesmal 50 ccm, enthaltend ca. 1000 M.-E. getrunken, und zwar in der ersten Gruppe nur einmal, in der zweiten Gruppe zweimal in Abständen von einer Stunde, und in der dritten Gruppe viermal viertelstündlich. Am 2. und 3. Versuchstage wurde ausserdem bei dieser Gruppe in der 2. Stunde das viertelstündliche Trinken fortgesetzt, aber mit Aqua destillata ohne Wissen der Patienten. Zum Controlversuch wurde in viertelstündlichen Abständen Aqua dest. gereicht.

An zwei Tagen wurde der Versuch in einem ca. 60 cbm grossen, gut gelüfteten leeren Krankensaal bei geöffneten Fenstern vorgenommen, am dritten Tage im Emanatorium, nachdem es 24 Stunden vorher gelüftet worden war. Dabei wurde weiter nichts als Sauerstoff zugeführt, Der Voltabfall im Emanatorium betrug an diesem Tage 66 pro Liter Luft und Stunde.



Die Messung der Körpertemperatur erfolgte zunächst in allen drei Gruppen nach dem Eintritt in den Versuchsraum. Dann tranken die drei Gruppen 50 ccm Emanationswasser bezw. der Controlversuch 50 ccm Aqua dest., und sämmtliche Betheiligten legten gleich darauf das Thermometer in die Mundhöhle ein. 5 Minuten später wurde die erreichte Temperatur notirt. In der ersten und zweiten Gruppe wurde darauf sofort zum zweiten Male gemessen und wieder 5 Minuten später, also 10 Minuten nach dem Trinken das Ergebniss verzeichnet. Die dritte Gruppe, der sich zeitlich auch der Controlversuch eingliederte, legte das Thermometer erst wieder 5 Minuten vor dem nächsten Trinktermin ein. Nach jedesmaligem weiteren Trinken wurde auch hier wieder 5 Minuten später die Körpertemperatur notirt.

Das Ergebniss sämmtlicher Messungen ist aus den nachfolgenden Tabellen zu ersehen. Einzelne charakteristische Temperaturfolgen habe ich in Curvenform (cf. Tafel VIII, 1—5) dargestellt.

Trinken im Saal.

1. Trinktag.

Zimmer-Temp. °C.	Feuchtigk.	Gruppe I.	H. P.	H. M.	Frl. S.	Gruppe II.	Frl. W.	Fr. K.	Fr. Z.	Gruppe III.	Fr. Wz.	Fr. Sch.	D.
24	51	Im Saal v. Beginn	37,15	37,0	39,9	Vor Beginn . .	37,2	37,0	37,1	Vor Beginn . .	37,5	37,5	37,2
24,5	51	5 Min. n. Trinken	37,0	36,9	36,85	5 Min. n. Trinken	37,35	36,8	36,75	5 Min. n. Trinken	37,25	37,2	37,0
24,5	51	10 „ „ „	37,1	36,9	36,9	10 „ „ „	37,15	36,9	36,85	Vor Trinken . .	37,4	37,45	37,0
24,5	51	30 „ „ „	37,0	37,0	37,0	1 Std. später				5 Min. n. Trinken	37,3	37,2	36,9
25	47	1 Std. „ „	37,1	37,0	36,9	Vor Trinken . .	37,1	36,8	36,75	Vor Trinken . .	37,25	37,3	37,1
25,5	45	2 „ „ „	37,0	36,85	36,7	5 Min. n. Trinken	36,95	36,8	36,75	5 Min. n. Trinken	37,0	37,2	36,7
						10 „ „ „	37,0	36,8	36,6	Vor Trinken . .	37,1	36,85	36,8
						Schluss (2 Std. n. erstem Trinken)	37,25	36,9	36,7	5 Min. n. Trinken	37,1	37,3	36,5
										10 „ „ „	37,2	37,25	36,8
										30 „ „ „	37,3	37,35	36,5
										Schluss (wie Gruppe II). .	37,3	37,5	36,9

2. Trinktag.

Zimmer-Temp. °C.	Feuchtigkeit	Gruppe I.	H. P.	H. M.	Frl. S.	Gruppe II.	Frl. W.	Fr. K.	Fr. Z.
25	63	Im Saal v. Beginn	37,15	37,15	37.1	Vor Beginn . .	37,4	37,1	37,1
25	63	5 Min. n. Trinken	37,0	37,0	37,05	5 Min. n. Trinken	37,1	36,8	36,7
25	63	10 „ „ „	37,1	37,0	37,2	10 „ „ „	37,3	36,95	36,9
25,03	62	30 „ „ „	37,1	37,05	37,2	1 Stunde später			
25,05	60	1 Std. „ „	36,8	36,6	37,2	Vor Trinken . .	37,25	36,8	37,2
25	63	2 „ „ „	37,0	36,95	37,0	5 Min. später . .	37,05	36,5	36,9
						10 „ „ . .	37,1	36,8	37,1
						Schluss (2 Std. n. dem Trinken) .	37,1	36,8	36,7



Zimmer-Temp. °C.	Feuchtigkeit	Gruppe III.	1. Stunde: Trinken von Emanation. Fr. Wz.	Fr. Sch.	D.	Controlversuch Trinken von Aqua dest. H. B. 1. Stunde	2. Stunde: Controlversuch. Trinken von Aqua dest. Fr. Wz.	Fr. Sch.	D.	H. B. 2. Stunde
25	63	Vor dem Trinken	37,4	37,35	36,75	36,8	37,1	37,2	36,7	37,1
25	63	5 Min. n. „	37,4	37,35	36,75	37,1	37,1	37,15	36,7	37,1
25	63	Vor dem „	37,4	37,45	36,95	37,2	37,1	37,2	36,7	37,1
25,03	62	5 Min. n. „	37,35	37,25	36,9	37,15	37,1	37,2	36,7	37,1
25,05	60	Vor dem „	37,4	37,45	37,05	37,15	37,05	37,2	36,8	37,05
25	62	5 Min. n. „	37,05	37,35	36,85	37,1	37,05	37,3	36,8	37.05
		Vor dem „	37,35	37,4	36,9	37,1	37,15	37,4	36,7	37,0
		5 Min. n. „	37,1	37,2	36,7	37,1	37,15	37,4	36,75	37,05

Trinken im Emanatorium ohne Emanationszufuhr.

3. Trinktag.

Zimmer-Temp. °C.	Feuchtigkeit	Gruppe I.	H. P.	H. M.	Frl. S.	Gruppe II.	Frl. W.	Fr. K.	Fr. Z.
23	64	Im Warteraum .	37,0	36,9	37,1	Im Warteraum .	36,9	36,85	36,9
24	70	Im Em. v. Trinken	37,0	36,9	37,2	Im Em. v. Trinken	37,3	36,85	37,0
24,5	78	5 Min. n. „	36,9	36,9	36,95	5 Min. n. „	36,8	36,7	36,75
25	79	10 „ „ „	37,15	36,8	37,1	10 „ „ „	37,15	36,7	37,05
25	81	30 „ „ „	37,05	36,85	37,1	1 Stunde später			
25,5	84	1 Std. „ „	36,95	36,8	37,0	Vor d. 2. Trinken	36,9	36,85	37,0
26	85	2 „ „ „	36,8	36,9	37,0	5 Min. später . .	36,9	36,8	36,8
						10 „ „ . .	37,2	36,9	37,0
						Schluss (2 Std. n. Beginn) . . .	36,85	36,8	37.1

Zimmer-Temp. °C	Feuchtigkeit	Gruppe III.	1. Stunde: Trinken von Emanation. Fr. Wz.	Fr. Sch.	D.	Controlversuch Trinken von Aqua dest. H. B. 1. Stunde	2. Stunde: Controlversuch. Trinken von Aqua dest. Fr. Wz.	Fr. Sch.	D.	H. B. 2. Stunde
23	64	Im Warteraum .	37,3	37,4	36,7	37,1	37,1	37,55	36,85	37,05
24	70	Im Em. v. Trinken	37,3	37,4	36,8	37,0	37,1	37,4	36,8	37,0
24,5	78	5 Min. n. „	37,15	37,3	36,8	37,0	37,1	37,45	36,6	37,0
25	79	Vor d. 2. „	37,4	37,4	36,9	37,0	37,2	37,4	36,75	37,0
25	81	5 Min. n. „	37,15	36,85	36,8	36,9	37,15	37,35	36,8	37,0
25,5	84	Vor d. 3. „	37,25	37,35	36,9	36,9	37,2	37,4	36,55	37,0
26	85	5 Min. n. „	36,85	37,35	36,55	36,9	37,15	37,45	36,7	37,0
		Vor d. 4. „	37,2	37,3	36,85	36,9	37,3	37,45	36,75	37,0
		5 Min. n. „	37,05	37,2	36,4	36,85				

Bei einer Vergleichung der einzelnen Temperaturdaten untereinander stellt sich die Thatsache heraus, dass das Trinken von Emanation in den meisten Fällen einen Abfall der Körpertemperatur innerhalb der ersten 5 Minuten bewirkt. Nach 10 Minuten ist fast ebenso häufig ein Wiederanstieg der Temperatur zu beobachten.

Der Controlversuch ergiebt, dass beim Wassertrinken die Verhältnisse anders liegen. Hier zeigt sich meist ein Gleichbleiben der Temperatur

im Anschluss an die Wasseraufnahme und dementsprechend selten ein Ansteigen der Temperatur 10 Minuten später.

Eine schematische Zusammenfassung der Messungsresultate ergiebt folgendes Bild.

A. Versuch im Krankensaal.

	Nach dem Trinken von	
	a) emanationshalt. Wasser	b) Aqua destillata
erfolgt Abfall d. Temp. nach 5 Min.	in 34 Fällen, 79 pCt.	in 3 Fällen, 15 pCt.
„ Gleichbleiben „ 5 „	„ 6 „ 14 „	„ 11 „ 55 „
„ Anstieg „ 5 „	„ 3 „ 7 „	„ 6 „ 30 „

B. Versuch im gelüfteten Emanatorium (ohne Emanationszufuhr).

	Nach dem Trinken von	
	a) emanationshalt. Wasser	b) Aqua destillata
erfolgt Abfall d. Temp. nach 5 „	in 17 Fällen, 81 pCt.	in 7 Fällen, 35 pCt.
„ Gleichbleiben „ 5 „	„ 4 „ 19 „	„ 7 „ 35 „
„ Anstieg „ 5 „	„ — „ — „	„ 6 „ 30 „

Ein Wiederanstieg der Temperatur 10 Minuten nach dem Trinken ist zu constatiren:

	beim Trinken von	
	a) emanationshalt. Wasser	b) Aqua destillata
A. Im Saal.	in 29 Fällen, fast 68 pCt.	in 5 Fällen, 25 pCt.
B. Im Emanatorium . .	„ 15 „ 71 „	„ 4 „ 20 „
Im Durchschnitt	ca. 70 pCt.	22,5 pCt.

Das Ergebnis dieses Versuchs ist also folgendes: Nach dem Trinken von Emanation ist 5 Minuten später ein Temperaturabfall beobachtet worden bei durchschnittlich 80 pCt. Nach weiteren 5 Minuten war bei durchschnittlich 70 pCt. ein Wiederanstieg der Körpertemperatur zu constatiren. Beim Wassertrinken resultirte vorwiegend ein Gleichbleiben der Körpertemperatur nämlich bei durchschnittlich 45 pCt., ein Temperaturabfall im Durchschnitt bei 25 pCt. und ein Wiederanstieg bei 22,5 pCt. Die getrunkene Emanation vermag also ebenfalls das Verhalten der Körpertemperatur zu verändern. Der Temperaturabfall erfolgte bis um 0,55° C.

3. Versuch mit Trinken und gleichzeitiger Inhalation von Emanation.

Der oben beschriebene dritte Versuchstag: Trinken von Emanation im Emanatorium leitet über zu der dritten Gruppe meiner Untersuchungen. Es soll die Einwirkung gleichzeitig getrunkener und eingeathmeter Emanation auf die Körpertemperatur festgestellt werden.

Die Temperaturmessungen wurden in ähnlichen Zeiträumen vorgenommen, wie bei der ersten Untersuchung über Einwirkung der Inhalation von Radiumemanation. Da aber gleichzeitig die Wirkung des Trinkens auf die Temperatur festgestellt werden sollte, so musste ausserdem unmittelbar vor jedem Trinktermin eine Temperaturmessung stattfinden.

Getrunken wurden im Zeitraum der ersten Stunde 3 mal je 50 ccm Emanationswasser zu je 1000 M. E. aus dem erwähnten Trinkemanator, und zwar zuerst 5 Minuten nach dem Eintritt ins Emanatorium, wo im Augenblick des Eintritts zugleich der Emanationsapparat in Thätigkeit gesetzt worden war, alsdann 25 Minuten später und zuletzt 55 Minuten später.

Gleichzeitig trank die Controlperson wieder ohne ihr Wissen Aqua destillata.

Der Voltabfall im Emanatorium an diesem Tage betrug 237 pro Liter Luft und Stunde.

Die festgestellten Temperaturen sind aus nachfolgender Tabelle zu ersehen und in Curven (Tafel VIII, 6) graphisch dargestellt.

Tabelle zu Versuchsgruppe 3: Trinken und Inhalieren.

Im Emanatorium. Voltabfall 327 pro Liter und Stunde.

	Zimmer-Temp. °C.	Luft-Feuchtigk.	B.		P.	M.	K.	W.	S.	Sch.	Z.	Wz.	D.
Im Warteraum. . . .	20	55	36,7	Controlversuch: Trinken von Aqua dest.	36,75	36,15	36,6	37,1	37,1	37,25	37,2	37,1	37,2
Im Emanat. vor Beginn (5 Min. später Trinken)	20	60	36,7		36,7	36,35	36,7	37,2	37,1	37,25	37,2	37,1	37,2
10 Min. nach Beginn .	22,5	72	36,7		36,6	36,45	36,6	37,0	36,85	37,0	36,7	37,0	36,85
30 Min. später: Vor Trinken .	—	—	36,7		36,85	36,55	36,6	37,0	37,05	37,15	37,15	37,1	37,2
30 Min. später: 5 Min. n. Trink.	23	75	36,7		36,7	36,35	36,6	36,7	36,85	37,1	36,8	37,0	36,6
1 Std. n. Beginn: Vor Trinken .													
1 Std. n. Beginn: 5 Min. n. Trink.	—	—	36,7		36,85	36,3	36,6	36,8	37,3	37,15	37,1	37,1	37,1
2 Std. nach Beginn (ohne	24	80	36,6		36,6	36,2	36,3	36,8	37,0	37,05	37,1	36,7	36,35
Trinken)	24	82	36,8		36,8	36,6	36,35	36,75	36,95	37,05	36,95	37,0	36,9
Im Warteraum . . .	21	53	36,7		36,7	36,2	36,2	36,7	36,9	36,9	36,8	36,7	36,95

Auch hier fällt beim ersten Blick ein deutlicher Abfall der Körpertemperatur fast nach jedem Trinktermin auf. Die procentuelle Berechnung ergibt folgendes Resultat:

	Bei Inhalation und Trinken von	
	a) Emanationswasser	b) Aqua destillata
ergiebt sich ein Abfall der Temp.	in 23 Fällen = 85,1 pCt.	in 1 Fall = 33 1/3 pCt.
„ „ „ Gleichbleib. „ „	„ 3 „ = 11,1 „	„ 2 Fällen = 66 2/3 „
„ „ „ Anstieg „ „	„ 1 Fall = 3,7 „	„ — „ = — „

Also auch hier wieder ein ähnliches Ergebniss wie bei den Versuchen der zweiten Gruppe. Nach dem Wassertrinken vorwiegend ein Gleichbleiben, nach dem Trinken von Emanation über-

wiegend ein Abfall der Körpertemperatur. Die höchste Differenz des Temperaturabfalls betrug 0,75 ° C.

Was nun die gleichzeitige Wirkung der Emanationsinhalation anbetrifft, so ist ein relativer Anstieg der Körpertemperatur innerhalb der ersten halben Stunde durch Vergleich der Temperaturen vor dem Trinken nicht in dem Maasse zu bemerken, wie bei ausschliesslicher Inhalation. Nur in drei Fällen (= 30 pCt.) steigt sie während der Trinkstunde etwas an (bis um 0,25°). In einem Falle bleibt die Temperatur während dieser Zeit gleich (= 10 pCt.) und bei der Mehrzahl (5 Fälle = 50 pCt.) beobachtet man eine Tendenz zum generellen Abfall der Körpertemperatur. Vielleicht kommt hier die stoffwechselhemmende Wirkung der ziemlich hohen Aussentemperatur (23—24° C.) dabei in Betracht[1]). Die Stärke des Stoffwechsels, durch welche die Körpertemperatur mit bedingt wird, unterliegt bekanntlich einer Regulirung durch die von aussen auf die Körperoberfläche wirkende Temperatur. Aeussere Wärme veranlasst eine geringere Wärmeproduction im Körper. Dazu kommt der Umstand, dass die Patienten in bequemen Korbsesseln zwei Stunden lang in völliger Ruhe verharrten; die meisten empfanden ein starkes Schlafbedürfniss, was besonders insofern von Interesse ist, als es auch nach dem Trinken von emanationshaltigem Wasser auftrat, wenn auch nicht in so ausgesprochenem Maasse, worauf auch Fürstenberg (56) schon aufmerksam gemacht hat (Med. Klinik 1911, No. 26). Bei allen Patienten wurde seit Beginn der Versuche mit Radiumemanation der Urin dunkel und stark riechend, also concentrirt. Bemerkt mag noch werden, dass selbst bei der Zufuhr so grosser Mengen Emanation (in einzelnen Fällen 4 mal 1000 M. E. innerhalb einer Stunde) keinerlei schädigende Wirkung beobachtet worden ist.

Zusammenfassung:

Die Resultate der mitgeteilten Versuche lassen sich folgendermaassen zusammenfassen:

1. Bei Inhalation von Radiumemanation erfolgt ein Anstieg der Körpertemperatur innerhalb der ersten halben Stunde. Alsdann tritt ein meist constanter Temperaturabfall ein.

2. Nach dem Trinken von Radiumemanation ist 5 Minuten später ein Temperaturabfall zu beobachten. Nach weiteren 5 Minuten steigt die Körpertemperatur wieder an.

Das Gebiet der Anwendung der Emanation zu Heilzwecken ist bei weitem noch nicht abgegrenzt. Immer neue Gesichtspunkte für die Ausnutzung dieses eigenartigen therapeutischen Mittels eröffnen sich, und die oft günstigen, oft aber auch ausbleibenden Heilerfolge der Emanationskur fordern zu fortgesetzten physiologischen Forschungen und klinischen Beobachtungen auf.

1) Die Versuche wurden im Juli d. J. vorgenommen.



Literatur[1]).

1. Abbe, Radium in Surgery. Archives of the Roentgen Ray. 1910. No. 115.
2. Arendt, Ueber die Wirkung der Radiumstrahlen auf inoperable Uteruscarcinome. Berl. klin. Wochenschr. 1911. No. 333.
3. Artmann, Ueber das Verhalten von radioactivem Wasser beim Stehen in geschlossenen Gefässen. Zeitschr. f. Baln. u. s. w. III. No. 4. 1910.
4. Derselbe, Studie über Thermal-Emanatorien. Ebenda. IV. No. 3. 1911.
5. Artmann und Fiedler, Radioactivitätsmessungen an Quellen im Gebiete der Reichenberger städtischen Wasserleitungen. Ebenda. III. No. 1. 1910.
6. Aschoff, Die Radioactivität der Kreuznacher Soolquellen. Kreuznach 1908.
7. Derselbe, Dosirbare Radium-Emanations-Therapie. Zeitschr. f. Baln. u. s. w. II. No. 6. 1909.
8. Aubertin und Delamasse, Die Wirkung des Radiums auf das Blut. Centralblatt f. innere Med. 1908. No. 42.
9. Bardet, Die Radioactivität der Mineralquellen. Journ. de Physiothérapie. Sept. 1910.
10. Bartels, Ueber die Behandlung der eitrigen Kiefer- und Stirnhöhlenkatarrhe mit Radiogenwasser. Zeitschr. f. neuere physikal. Med. 1907. No. 4.
11. Bechold und Ziegler, 1. Vorstudien über Gicht. Biochem. Zeitschr. No. 20. S. 189.
12. Dieselben, 2. Radium-Emanation und Gicht. Berl. klin. Wochenschr. 1910. No. 16. S. 712.
13. Becker (Heidelberg), Ein neuer Emanations-Messapparat für directe Ablesung. Zeitschr. f. Baln. u. s. w. III. No. 12.
14. Bergell und Bickel, Untersuchungen über die physiologische Bedeutung der Radioactivität der Mineralwässer. Verhandl. d. 22. Congr. f. innere Med.
15. Dieselben, Die Radioactivität. Zeitschr. f. Baln. u. s. w. I. 1908. No. 9.
16. Bragg, Die Radioactivität als eine kinetische Theorie eines vierten Zustandes der Materie. Arch. of the Roentgen Ray. 1911. H. 129. S. 402.
17. Bulling, Beitrag zur Emanationstherapie. Berl. klin. Wochenschr. 1909. No. 3.
18. Butcher, The therapeutic action of Radium.
19. Caan, Ueber Radiumbehandlung der bösartigen Geschwülste. Münch. med. Wochenschr. 1909. No. 42. S. 2147.
20. Crocker, The therapeutic effect of radium-emanations. The Lancet. 1909. 22. Mai.
21. Chéron, Gynäkologische Radiumtherapie. Journ. de Radiologie. Sept. 1910.
22. Chevrier, Die Wirkung kleiner Radiumdosen. Ibid.
23. Curie, Frau P. und Debierne, A., Ueber das metallische Radium. Comptes rendus. 1910. Bd. 151. S. 523.
24. Curupi, Experimentelle Untersuchungen über das Verhalten der Dorner Mineralquellen. Zeitschr. f. Baln. u. s. w. III. No. 16. 1910.
25. v. Czerny (Heidelberg), Bemerkungen über die Injection von Radiumpräparaten bei malignen Tumoren. Deutsche med. Wochenschr. 1909. No. 51.
26. Davidson, J., Radium and some of its physical and therapeutic properties. Bristol medical-chirurg. journal. Vol. XXIII. März 1910.
27. Davidsohn, Radiumemanation als Heilfactor. Deutsche med. Wochenschr. 1908. No. 38.

1) Das Literaturverzeichniss ist gleichzeitig als eine Uebersicht über die literarischen Erscheinungen auf dem Gebiete der Radiumforschung in den letzten Jahren (1907—1. Juli 1911) gedacht.



28. Desnos, Radium bei Prostata-Hypertrophie. Versamml. französ. Urologen. Paris. 7. October 1909.
29. Dessauer, Fr., Beiträge zum Studium der Radium-Therapie.
30. Deutscher Congress für innere Medicin. 6 Berichte über Radium-Emanations-Wirkung. Zeitschr. f. Baln. u. s. w. IV. No. 6. 1911.
31. Doelter, Radium und Farben. Dresden 1910.
32. Dominici, Du Radium et de ses applications thérapeutiques. Journ. de Physiothérapie. 1908. No. 63.
33. Dominici et Barcat, L'action thérapeutique du Radium sur les néoplasies. Ibidem.
34. Dominici, Barcat et Beaudoin, Vergleich der Röntgen- und Radiumstrahlen. Arch. d'Electricité médicale. 1911. No. 19.
35. Dominici et Chéron, Die Radiumbehandlung des Krebses. Journ. de Radiologie. September 1910.
36. Dieselben, Die Behandlung tiefgelegener Tumoren mittels Radium. Journ. de Physiothér. No. 86. 1910.
37. Ebler, Ueber die Radioactivität der Mineralquellen. Zeitschr. f. Baln. u. s. w. II. No. 13. 1909.
38. Eichholz, Die Literatur der letzten Jahre über Radium und Radiumtherapie. Berl. klin. Wochenschr. 1910. No. 23. S. 1068.
39. Engel, Ueber Resorption im Bade. Zeitschr. f. Baln. u. s. w. II. No. 18. 1909.
40. Engelmann, Wird Radium-Emanation durch die Haut aufgenommen? Zeitschr. f. Röntgenkunde. XII. 1910.
41. Derselbe, Ueber die Aufnahme von Radiumemanation durch die Haut. Berl. klin. Wochenschr. 1910. No. 22.
42. Derselbe, Ueber die Gewinnung radioactiver Substanzen aus den Rückständen der Kreuznacher Quellen und ihre therapeutische Verwendung. Med. Klinik. 1909. No. 22.
43. Exner, Ueber Dauerheilungen von Carcinomen nach Radium-Bestrahlung. Münch. med. Wochenschr. 1910. No. 47.
44. Fabre, S., Radiotherapy in Gynecology. Arch. of the Roentgen Ray. No. 123.
45. Fabre, Frau und M. Bender, Die gynäkologische Radiumtherapie. Journ. de Radiologie. Sept. 1910.
46. Fabre, S. und M. G. Fabre, Technik und Werkzeuge in der Radiumtherapie. Arch. d'Electricité médicale. 1911. Bd. 19. S. 113.
47. Fabre, Frau und G. Fabre, Radiumwirkung auf Mikroben. Journ. de Radiologie. September 1910.
48. Fabre, Frau und Ostrowsky, Die Wirkung des Radiums auf Toxine. Ibid. Dez. 1910.
49. Falta und Schwarz, Ueber Wachsthumsförderung durch Radium-Emanation. Berliner klin. Wochenschr. 1911. No. 14.
50. Faulhaber, Der gegenwärtige Stand der Radiotherapie. Deutsche med. Wochenschrift. 1909. No. 47.
51. Frankenhäuser, Unsere Wildbäder und ihre Wirkung. Zeitschr. f. Baln. u. s. w. I. 1908. No. 9.
52. Fränkel, Emanation und Emanations-Therapie. Aerztl. Rundschau. 1909. No. 31.
53. Freund, Die Radiumbehandlung. Zeitschr. f. med. Elektrologie u. Röntgenkunde. 1908. H. 10.
54. Friedrich, Ueber Radium-Emanation. Zeitschr. f. Röntgenkunde u. Radiumforschung. 1910. Bd. XII. H. 9.
55. Fürstenberg, Ueber die Behandlung mit Radium-Emanation. Deutsche med. Wochenschr. 1908. No. 52.



56. Fürstenberg, Weitere Beiträge zur Behandlung mit Radiumemanation. Med. Klinik. 1911. No. 21.
57. Goodwin u. Tomkinson, Radium in dermatology. The Glasgow medic. journ. Juni 1909.
58. Görner, Ueber die Anwendung von Radium bei rheumatischen Erkrankungen. Münchener med. Wochenschr. 1910. No. 27. S. 1448.
59. Grabley, Ueber den wechselnden Gehalt der Atmosphäre von Radium-Emanation. Sitzungsbericht des Vereins f. innere Medizin u. Kinderheilkunde. Berlin. 20. Juni 1910.
60. Greinacher, Die radioactiven Elemente und ihre Constanten. Zürich. 1910.
61. Derselbe, Die Apparate zur Bestimmung der Radium-Emanation in Wässern. Zeitschr. f. Baln. Bd. 3. 1910. No. 2.
62. Grünbaum, Alb. u. Helene, Ueber Veränderungen normaler Gewebe durch Radium-Wirkung. 1910.
63. Gudzent, Kritische Bemerkungen zu der Arbeit „Vorstudien über Gicht" von Bechold und Ziegler. Biochem. Zeitschr. 1909. Bd. 23. S. 275.
64. Derselbe, Physikalisch-chemisches Verhalten der Harnsäure und ihrer Salze im Blut. Med. Klinik. 1909. No. 37.
65. Derselbe, Radium und Stoffwechsel. Med. Klinik. 1910. No. 6. S. 1647.
66. Derselbe, Einiges über die biologischen Eigenschaften der Radiumemanation und ihre Anwendung bei Krankheiten. Radium in Biologie u. Heilkunde. 1911. Heft 1. S. 14.
67. Derselbe, Der gegenwärtige Stand der Lehre von der Diagnostik und Therapie der Gicht. Zeitschr. f. ärztl. Fortbildg. No. 7. 1910.
68. Derselbe, Ueber den gegenwärtigen Stand der Radium-Emanationstherapie. Ther. der Gegenw. 1910. Heft 12.
69. Guilleminot, Action biologique comparée des radiations et de Röntgen. Arch. d'Electr. médic. 1910. p. 325.
70. Derselbe, Radiométrie fluoroscopique. Bei Steinheil. Paris. 1910. p. 176.
71. Guyenot, Radium and Radioactivity, abstract of an address. The Lancet. 15. Octob. 1910.
72. Guilleminot, Die biochemische Wirkung verschiedener Strahlungen. Arch. of the Roentgen Ray. 1910. Bd. 15. S. 90.
73. Hahn, Ueber Mesothorium und Radiothorium. Physikal. Zeitschr. Bd. 12. 1911. S. 148.
74. Hahn, Der Zerfall der radioactiven Elemente. Beiheft z. Med. Klinik. 1907. Heft 2.
75. Haret, Danne u. Jaboin, Einführung von Radium in die Gewebe. Journ. de Radiologie. April 1911.
76. Haupt, Ueber einige Erfolge in der Radium-Therapie. Deutsche Aerzte-Zeitg. 1909. Heft 14.
77. Hertwig, O., Die Radiumstrahlung in ihrer Wirkung auf die Entwickelung thierischer Eier. Sitzungsbericht der Königl. preuss. Akademie der Wissensch. Heft 11. S. 221—231. 1910.
78. Herzl, Physikalische Blutstillungsmittel in der Gynäkologie. Zeitschr. f. phys. u. diät. Therapie. 1910. Bd. 13. S. 245.
79. Hirz (Arco), Ueber Injectionen mit natürlichem radioactivam Thermalwasser direkt an der Quelle. Münchener med. Wochenschr. 1911. No. 2. S. 86.
80. His, Die Radiumbehandlung des Gelenkrheumatismus und der Gicht. Arch. d'Electricité médic. No. 303.
81. Derselbe, Behandlung von Gicht und Rheumatismus mit Radium. Berliner Med. Gesellsch. Sitzung v. 18. Januar 1911.
82. Derselbe, Studien über Radium-Emanation. Med. Klinik. No. 16. 1910.

83. Hugel, Ueber natürliche Radium-Bäder. Münchener med. Wochenschr. 1910. S. 1309.
84. Jansen (Kopenhagen), Om Radiumemanation og dens mulige Betydening for Loegevidenskaben.
85. Jaboin, Pharmakologie des Radiums. Journ. de Radiologie. Dec. 1910.
86. v. Jaksch, Ueber Radium, Radiumenamanation und Radiumtherapie. Prager med. Wochenschr. No. 33. 1910. S. 407.
87. Jones, On the treatment of naevus by radium. Brit. med. Journ. 21. Aug. 1909.
88. Iredell and Minett, Notes on the effect of radium in relation to some pathogenic and non pathogenic bacteria. The Lancet. 22. Mai 1909.
89. Justus, Erfahrungen mit Radium. Orvosi Hetilap. 1908. No. 34.
90. Kauen, Erfolge mit Kreuznacher Radiumbädern. Sitzungsbericht der 81. Versamml. deutscher Naturforscher u. Aerzte. Salzburg. Septbr. 1909.
91. Kemen, Erfolge mit Kreuznacher Radium-Emanationsbädern und local angewandten Radiolpräparaten. Ther. d. Gegenw. 1909. Heft 11.
92. Kemen u. Neumann, Ueber die Aufnahme der Radiumemanation. Zeitschr. f. Baln. Bd. III. 1910. No. 17.
93. Kionka, Die Radioactivität der Mineralwässer. Deutsche med. Wochenschr. 1911. No. 17.
94. Derselbe, Das Radium vom biologischen Standpunkt. Bericht üb. d. 32. Congress der Deutsch. Balneolog. Gesellsch. März 1911.
95. v. Klecki, Klinische Versuche mit Radiumemanation. Wiener klin. Wochenschr. 1910. No. 15.
96. Klug, Die Radioactivität der Thermen von Johannisbad. Illustr. Badeblatt. 20. Aug. 1908.
97. Kohlrausch, Untersuchungen über die Radioactivität von Quellen. Zeitschr. f. phys.-diätet. Therapie. 1908. Bd. XII.
98. Derselbe und Mayer, Ueber Radium-Kataphorese. Berliner klin. Wochenschr. 1909. No. 4.
99. Derselbe und Nagelschmidt, Physikalische Grundlagen der Radium-Emanationstherapie. Zeitschr. f. phys.-diätet. Therapie. 1908. Bd. XII.
100. Krieg, Ueber die physiologische Wirkung radiumhaltiger Kochsalzquellen. Med. Klinik. 1910. No. 29.
101. Kromayer, Die Behandlung der rothen Muttermale mit Licht und Radium. Deutsche med. Wochenschr. 1910. No. 7.
102. Kurz, Der Radiumvorrath der Natur. München. 1910.
103. Lachmann, Beiträge zur Messung der Radiumemanation. 32. Baln. Congress. März 1911.
104. Laska, Physiologisches Verfahren der Radiumemanation. Biochem. Zeitschr. 1910. Bd. 24. S. 357.
105. Derselbe, Beiträge zur Radium-Emanations-Therapie. Dissertation. Berlin. 1909.
106. Laqueur, Ueber künstliche radiumemanationshaltige Bäder. Berliner klin. Wochenschr. 1907. No. 23.
107. Lawrence, Radium treatment. Intercolonial med. Journ. of Australia. März 1909.
108. Lawson u. Davidson, Radiumbehandlung. Ophthalmological society of the United Kingdom. Sitzung v. 9. Juli 1909.
109. Lion, Ueber Radium und seine Emanation. Diss. Leipzig. 1908.
110. London, E. S., Das Radium in der Biologie und Medicin. Leipzig. 1911.
111. Löwenthal, Ueber die Wirkung der Radium-Emanation auf den Menschen. Berliner klin. Wochenschr. 1906. No. 46.
112. Derselbe, Zweite Mittheilung. Ebenda. 1907. No. 35.



113. Löwenthal, Ueber die Wirkung der Radiumemanation auf Neubildungen. Ebenda. 1908. No. 3.
114. Derselbe, Klinisches und Experimentelles zur Radium-Therapie. Sitzung des Vereins f. innere Med. u. Kinderheilk. v. 13. Dec. 1909.
115. Derselbe, Demonstrationen zur Emanationstherapie. Med. Klinik. 1910. No. 16. S. 629.
116. Derselbe, Ueber Messmethoden und „Einheiten" in der biologischen Radiumforschung. Deutsche med. Wochenschr. 1910. No. 45.
117. Derselbe, Ueber die Wertschätzung von Heilquellen auf Grund ihrer Radioactivität. Zeitschr. f. Baln. I. 1908. No. 3.
118. Derselbe und Edelstein, Beeinflussung der Autolyse durch Radiumemanation. Biochem. Zeitschr. 1908.
119. Derselbe u. Wohlgemuth, Einfluss der Radium-Emanation auf die Diastase. Ebenda. 1909.
120. Mannes und Wellmann, Klinische Erfahrungen in der Behandlung mit Radium-Trink- und Badekuren. Zeitschr. f. phys.-diätet. Ther. 1910. H. 6. S. 321.
121. Marckwald, Das Radium vom chemisch-physikalischen Standpunkt. 32. Balneologenkongress. März 1911.
122. Derselbe, Einiges aus dem Gebiete der radioactiven Erscheinungen. Radium in Biol. u. Heilkunde. 1911. H. 1. S. 2.
123. Marx, Einwirkung der Radiumstrahlen auf das Labyrinthorgan. Deutsche med. Wochenschr. 1908. No. 2. Vereinsbericht.
124. Meitner, Ueber einige neuere Ergebnisse auf dem Gebiete der Radioactivität. Ergebn. d. wissensch. Med. II. Jahrg. 1911. H. 5. S. 188.
125. Mendel, Die Emanationstherapie mittels intramusculärer Radiogeninjektion. Deutsche med. Wochenschr. 1911. No. 3.
126. Mesernitzki, Zur Frage über die Einwirkung der Radiumstrahlen auf das Lecithin. Russki Wratsch. 1910. S. 423.
127. Derselbe und Kemen, Ueber Purinstoffwechsel bei Gichtkranken unter Radiumemanationsbehandlung. Therap. d. Gegenw. 1910. No. 11.
128. Derselbe, Die Radioactivität der Heilquellen. Wratschebn. Gazeta. Dec. 1909.
129. Derselbe, Die Anwendung der Radiumemanation bei der harnsauren Diathese. Russki Wratsch. 1910. No. 51.
130. Nagelschmidt, Das Radium in der Therapie des praktischen Arztes. Klin.-therapeut. Wochenschr. XVI. No. 12.
131. Derselbe, Aus der Finsenklinik. Berl. klin. Wochenschr. 1908. No. 11.
132. Derselbe und Kohlrausch, Die physiologischen Grundlagen der Radiumemanationstherapie. Biochem. Zeitschr. 1908.
133. Nahmmacher, Demonstrationen zur Radiumbehandlung. Sitzung d. Ges. f. Natur- u. Heilk. zu Dresden. 10. Dec. 1910.
134. Derselbe, Radium und Radiotherapie. Klinisch-therap. Wochenschr. 1908. No. 34—36.
135. Derselbe, Radiumtherapie bei bösartigen Erkrankungen. Med. Klinik. 1910. No. 32.
136. Nenadovicz, Die Bedeutung der radioactiven Gasquelle von Franzensbad für Internisten. Therap. Monatsh. 1911. H. 6. S. 361.
137. Neumann, Versuche der percutanen Einverleibung der Radiumemanation durch den elektrischen Strom. Monatsschr. f. d. physik. Heilmethoden. Juni 1909.
138. Pariser Société de chirurgie; Du rôle du radium dans le traitement du cancer. Journ. de physiothérapie. 15. Juni 1910.
139. Paschkis, Die Radiumbehandlung eines Prostatasarkoms. Wiener klinische Wochenschrift. 1910. No. 40.



140. Pässler, Ueber den Ersatz der sogenannten indifferenten Thermalbäder durch Inhalation ihrer Radiumemanation bei rheumatischen Krankheiten. Münch. med. Wochenschr. 1910. No. 35. S. 1819.
141. Plate, Aerztlicher Verein in Hamburg; Diskussion. Ebenda. 1904. No. 4.
142. Plesch, Die biologische Wirkung der Radiumemanation. Deutsche medicin. Wochenschr. 1911. No. 11. S. 488.
143. Poulsson, Zur Frage über die Wirkung der Radiumemanation. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1908. S. 443.
144. Prokopenko, Die Radiumbehandlung bei Trachom. Wjestnik ophthalmologii. April 1910.
145. Radcliffe, Crocker, The therapeutic effects of radiumemanation. The Lancet. 22. Mai 1909.
146. Ramsauer und Caan, Ueber Radiumausscheidung im Urin. Münch. med. Wochenschr. 1910. No. 27.
147. Reichau, Die Radioactivität der schlesischen Heilquellen. Inauguraldissertation. Halle 1908.
148. Renault, Un nouveau moyen de traitement du rhumatisme blennorrhagique. Bulletin générale therapeutique. 23 juin 1910.
149. Riedel, Messungen von Radiumemanation. Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. 1909. Bd. VI.
150. Derselbe, Untersuchungen über die künstliche Radiumemanation. Med. Klinik. 1908. No. 12.
151. Rossler, Ein Beitrag zur Kenntniss der radioactiven Thermen. Deutsche med. Wochenschr. 1908.
152. Rudolph, Die Erklärung der Radioactivität aus dem chemischen Zerfall der Atome. Zeitschr. f. Balneol. etc. II. 1909. No. 12 u. 13.
153. Rufemann, Radioactives Gebäck. 32. Balneol.-Congress. März 1911.
154. Rutherford, Die Radioactivität. 1907.
155. Derselbe, Radioactive Umwandlungen. 1907.
156. Salzmann, Die Anwendung des Radiums bei tuberculösen Erkrankungen.
157. Selig, Die Behandlung inoperabler Geschwülste mit Radium.
158. Shober, Emanation of radium, absorbed and retained by cocoanut charcoal. Journ. of the americ. med. assoc. No. 53. 1910.
159. Silbergleit, Ueber den Einfluss emanationshaltiger Bäder auf den Gaswechsel des Menschen. Berl. klin. Wochenschr. 1908. No. 1.
160. Soddy, Die Radioactivität. 1904.
161. Sommer, Emanation und Emanationstherapie. München 1908.
162. Derselbe, Ueber eine neue Art der therapeutischen Anwendung der Umsetzungsproducte der Radioelemente, in erster Linie der Radiumemanation. Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. 1909. Bd. 6. S. 890.
163. Derselbe, Beiträge zur Therapie mittels Radiumemanation. Zürich 1911. Zeitschr. f. phys.-diätet. Therap. 1911. H. 6. S. 321.
164. Sury, Der gegenwärtige Stand der Radiumforschung. Zeitschr. f. neuere phys. Medicin. 1908. S. 180.
165. Süss, Ueber den Einfluss der Radiumemanation auf Tuberkelbacillen und auf experimentelle Tuberculose. Zeitschr. f. Tuberculose. Bd. 12. H. 6.
166. v. Szendeffy und Augustin, Die baktericide Eigenschaft radioactiver Substanzen. Pester med.-chir. Presse. 1910. No. 23.
167. Schiff, Röntgenstrahlen und Radium bei Epitheliom. Münchener medicinische Wochenschrift. 1906. No. 6.
168. Derselbe, Radium und Medicin. Monatsschr. f. d. phys.-diätet. Heilmethoden. März 1909.



169. Schill, Gewinnung und Verwerthung des Radiums im Königreich Sachsen. Zeitschr. f. Balneol. etc. II. 1909. No. 3.
170. Schiller und O'Donnel, Inducirte Radioactivität durch Röntgenstrahlen.
171. Schindler, Ueber die Behandlung des Xanthelasma mit Radium.
172. Schnée, Vorläufige Mittheilungen über Kataphorese von Radiumemanation vermittelst des elektrischen Vierzellenbades. Zeitschr. f. phys.-diätet. Ther. 1910. Bd. XIII. S. 417.
173. Schulz, Frank, Radiotherapie. Berlin 1910 (bei Springer).
174. Schwarz, Ueber Desensibilisirung gegen Röntgen- und Radiumstrahlen. Münch. med. Wochenschr. 1909. No. 24.
175. Stein, Bockenheimer und v. Bergmann, Centralblatt für Röntgenstrahlen, Radium und verwandte Gebiete. Wiesbaden 1910.
176. Stern (Budapest), Ueber Radiumemanation. Gyogyàszat. 1908. No. 36.
177. Sticker und Falk, Ueber Ferment- und Radiofermenttherapie. Berliner klin. Wochenschr. 1910. No. 23.
178. Dieselben, Zur Radiumfermenttherapie. Münch. med. Wochenschr. 1911. No. 29. S. 1566.
179. Strasburger, Ueber Behandlung mit Radiumemanation. Ebendaselbst. 1911. No. 15. S. 782.
180. Strasser und Selka, Versuch mit Radiumemanationen. Blätter f. klin. Hydrotherapie. 1908 und Med. Klin. 1908. No. 28.
181. Strasser, Ueber Kuren mit Radiumemanation. Monatsschr. f. phys.-diät. Heilmethoden. März 1909.
182. Tomkinson, Radium in dermatology. Glasgow med. journ. Juni 1909.
183. Trautwein, Das Radium in seiner Eigenschaft als Heilfactor der Kreuznacher Solquellen bei Gmelin. München 1909.
184. Treves, Sir F., A lecture on Radium in surgery. Brit. med. journ. 16. Februar 1909.
185. Tripold, Die Radioactivität der Thermen von Warmbad Villach und die Bedeutung der Piszinen für die Wirksamkeit radioactiver Bäder. Zeitschr. f. Balneologie etc. IV. 1911. No. 2.
186. Turner, Ueber Radiumwirkung. The Lancet. 25. Dec. 1909.
187. von den Velden, Wirkung der Radiumemanation. Vortr. in der 23. Versamml. der „Rhein. westfäl. Gesellsch. f. innere Med." am 12. März 1911. Ref. Münch. med. Wochenschr. No. 24. 1911.
188. Warden, Dominici und Charles, Bemerkungen über die Radiumbehandlung von Lymphstauungen bei einem Filariakranken. The Lancet. 24. Juli 1909.
189. Weidig, Radioactive Quellen von ganz einzigartig hoher Activität bei Brambach im sächsischen Vogtlande. Zeitschr. f. öffentl. Chemie. 1911. H. 12.
190. Weil (Paris), Le traitement de l'hypertrichose par la Radiothérapie. Journ. de Physiothérapie. 1910. No. 91.
181. Weinberg, Zur Radiumtherapie des Naev. vascul. Diss. Zürich 1910.
192. Weiss, E., Ungeregelte Verhältnisse bei Bestimmung und Bewertung der Radiumemanation. Med. Klin. 1910. No. 16. S. 629.
193. Derselbe, Der heutige Stand der Radiumtherapie. Vortr. auf dem 21. Ungar. Balneologencongress. Budapest, 31. März bis 2. April 1911.
194. Werner, Zur biologischen Wirkung der Radiumstrahlen. Münch. med. Wochenschrift. 1910. No. 37. S. 1947.
195. Wichmann, Die Behandlung des Lupus mit Radium. Deutsche med. Wochenschrift. 1910. S. 1161.
196. Derselbe, Radium in der Heilkunde. Hamburg 1911, bei Voss.



197. Wickham, Traitement des chéloides par le radium. Arch. d'Electr. méd. 1910. S. 327.
198. Derselbe, Discussion on radium and radiumtherapy in skin disease. Brit. med. journ. 21. Aug. 1909.
199. Derselbe, Radiumbehandlung. Boston med. and surg. journ. 1910. II. S. 982.
200. Wickham und Degrais, Radiumtherapie, übersetzt v. Winkler. Berlin 1910.
201. Wieprecht, Die radioactiven Eigenschaften einiger Solquellen Nord- u. Mitteldeutschlands. Diss. Halle 1909.
202. Wilke, Ueber den Einfluss einiger physikalischer Heilmethoden auf die Harnsäureausscheidung. Zeitschr. f. phys.-diät. Therapie. 1910. Bd. XIII. S. 417.
203. Winternitz, Emanationsverlust in Radium-(Radiogen-)Bädern verschiedener Temperatur und Zusammensetzung. Sitzungsber. v. 23. Sept. der 81. Versamml. deutscher Naturforscher u. Aerzte in Salzburg. 19. bis 25. Sept. 1909.
204. Wolff, Radiumbehandlung bei Schwindsüchtigen. Vortr. a. d. Versamml. der freien Vereinigung für innere Medicin im Kgr. Sachsen. Dresden. 1. Mai 1910.



Druck von L. Schumacher in Berlin N. 4.



Fig. 1.

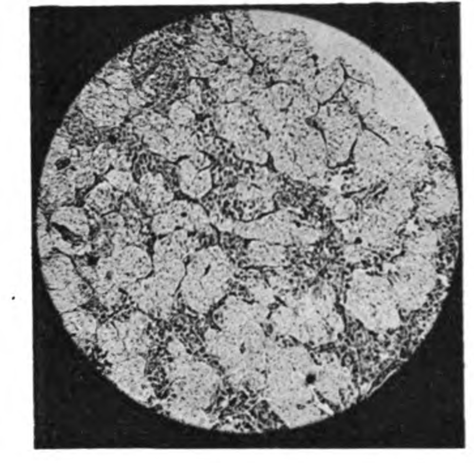


Fig. 2.

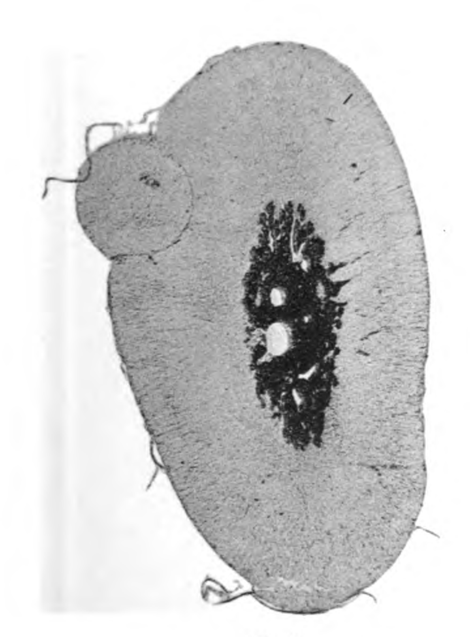


Fig. 3.

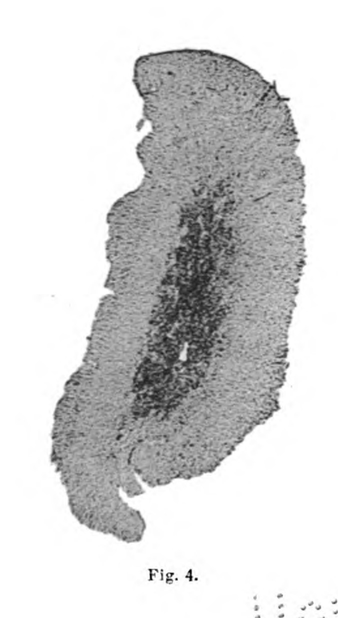
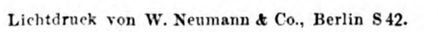
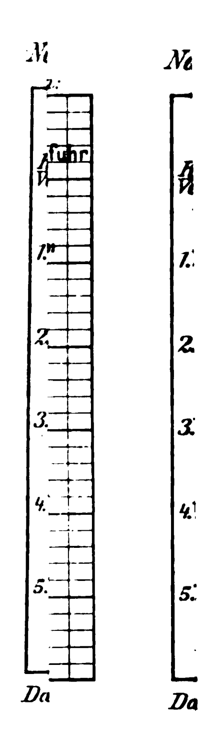
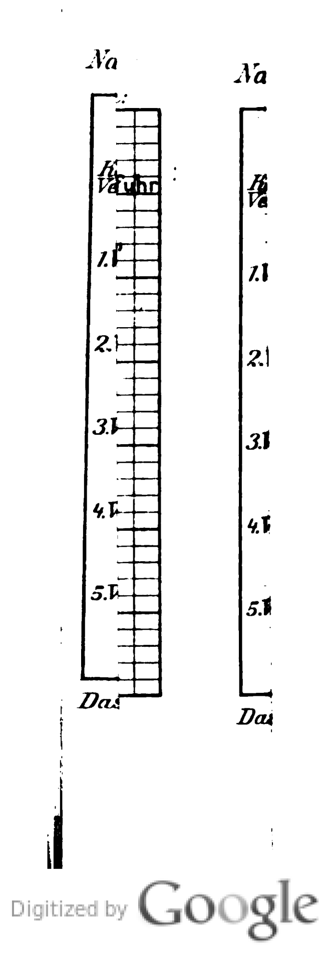


Fig. 4.



Lichtdruck von W. Neumann & Co., Berlin S 42.





ZEITSCHRIFT

FÜR

EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

THERAPIE.

HERAUSGEGEBEN

VON

L. BRIEGER (BERLIN), H. E. HERING (PRAG),
F. KRAUS (BERLIN), R. PALTAUF (WIEN).

ZEHNTER BAND. ZWEITES HEFT.
MIT 3 TAFELN, 2 ABBILDUNGEN UND 6 CURVEN IM TEXT.

BERLIN 1912.
VERLAG VON AUGUST HIRSCHWALD.
NW. UNTER DEN LINDEN 68.



Inhalt.

Seite

XII. Aus der III. medicinischen Klinik der Universität Budapest (Director: Prof. Baron A. v. Korányi). Untersuchungen über die Wirkung des Adrenalins auf den respiratorischen Stoffwechsel. Von Dr. Dionys Fuchs und Dr. Nikolaus Róth 187

XIII. Aus der med. Abth. des städtischen Krankenhauses Altona (Director: Prof. Dr. Umber). Ueber Iso- und Autohämolysine im menschlichen Blutserum. Von Dr. M. Bürger, Assistent. (Mit 1 Curve im Text.) 191

XIV. Aus der med. Universitätspoliklinik in Halle a. S. Das Verhalten der Blutcirculation und des Stoffwechsels beim gesunden Menschen unter dem Einfluss verschieden temperirter Bäder. Von F. Schapals . . 222

XV. Aus der med. Klinik zu Greifswald (Director: Prof. Dr. Steyrer). Eine graphische Methode zur unblutigen Bestimmung des Venendruckes am Menschen. Von Dr. Ludwig Frank, Assistenzarzt, und Dr. Max Reh, Volontärarzt der Klinik. (Mit 2 Abbildungen und 5 Curven im Text.) 241

XVI. Aus der exper.-biolog. Abth. des Kgl. patholog. Instituts der Universität Berlin. Die Ausscheidung der Magenfermente (Lab und Pepsin) durch den Urin. Von Dr. E. Fuld (Berlin) und Dr. K. Hirayama (Tokio) 248

XVII. Aus der II. med. Klinik der Kgl. Charité in Berlin. Quantitative Bestimmung von l-β-Oxybuttersäure in Harn und Blut. Von Dr. Bruno Oskar Pribram 279

XVIII. Aus der II. med. Klinik der Kgl. Charité in Berlin. Die Verwerthung der β-Oxybuttersäure und die Bedeutung der Acetessigsäure in der normalen und diabetischen Leber. Von Dr. Bruno Oskar Pribram. (I. Mittheilung.) 284

XIX. Aus der II. med. Klinik der Kgl. Charité in Berlin. Ueber die Verwerthung von Carbonyldiharnstoff im Organismus des Menschen. Von Dr. Kurt Henius 293

XX. Aus der II. medicinischen Klinik in Berlin. Das Verhalten verfütterter Purinbasen bei der Gicht. (Zum Theil nach Versuchen von Dr. Mallory.) Von Dr. Georg Neustadt (Charlottenburg) . . 296

XXI. Aus der II. med. Klinik der Universität Berlin (Director: Geh.-Rath Prof. Dr. Kraus). Untersuchungen über die Entstehung des Oedems. Von Ludwig Pincussohn 308

XXII. Aus dem Institut für allgemeine und experimentelle Pathologie der deutschen Universität in Prag. Experimentelle Untersuchungen über das Verhalten des Venenpulses bei Herzalternans. Von Priv.-Doc. Dr. J. Rihl, Assistent des Instituts. (Hierzu Tafel IX—XI.) . . 317

XXIII. Aus der med. Klinik der Jagellon. Universität zu Krakau (Director: Prof. Dr. W. Jaworski). Besteht ein Zusammenhang zwischen der Reizung des Nervus vagus und des Nervus sympath. einerseits und der unter der Wirkung specifischer Gifte veränderten Zusammensetzung des Blutes andererseits? Von Dr. W. Skórczewski und Dr. P. Wasserberg 330

XXIV. Aus der II. med. Universitäts-Klinik in Berlin (Director: Geh.-Rath Prof. Dr. Kraus). Beiträge zur Frage der Umsatzminderungen und -mehrungen in ganzen Tagesversuchen. (Muskelarbeit, Kostzulage, Hautreize.) Von Prof. von Bergmann, Director d. inneren Abth. d. städt. Krankenhauses Altona, u. Dr. Mariano Castex (Buenos-Aires) 339



XII.

Aus der III. medicinischen Klinik der Universität Budapest
(Director: Prof. Baron A. v. Korányi).

Untersuchungen über die Wirkung des Adrenalins auf den respiratorischen Stoffwechsel.

Von

Dr. **Dionys Fuchs** und Dr. **Nikolaus Róth.**

Wir stellten uns die Aufgabe zu untersuchen, welchen Einfluss das subcutan verabreichte Adrenalin auf den Stoffwechsel ausübt, besonders, wie es auf den respiratorischen Stoffwechsel wirkt. Insbesondere wollten wir der Frage näher treten, ob das Adrenalin bei der Dissimilation und der Verbrennung des Zuckers eine im Respirationsversuche nachweisbare Rolle spiele, ferner, ob dieses Hormon auf den Zuckerstoffwechsel ausser seiner bekannten Mobilisirungsfähigkeit nicht noch eine andere Wirkung besitze.

Zu diesem Zwecke untersuchten wir an zwei normalen Individuen und einem an Morbus Addisoni leidenden Kranken mit dem Zuntz-Geppert'schen Verfahren nach 13—14 stündigem Hungern den Hungerstoffwechsel, theils ohne vorherige Adrenalinzufuhr, theils nach subcutaner Adrenalinverabreichung. Beiderlei Versuche wurden mehrere Tage hindurch angestellt. Es wurde pünktlich darauf geachtet, alle Factoren, welche bei derlei Versuchen Fehlerquellen bilden können, zu vermeiden. Unsere Versuchspersonen verhielten sich völlig ruhig, und athmeten ohne jede Kraftanwendung ganz gleichmässig.

Mit dieser Versuchsanordnung führten wir vier Versuchsreihen aus, und zwar zwei an Individuen mit gesunden Nebennieren[1]), zwei andere an einer an Morbus Addisoni leidenden 39 jährigen Frau mit sämmtlichen Symptomen der Nebenniereninsufficienz. Bei dieser Patientin war ausser ihrem Grundleiden kein intercurrentes Moment vorhanden, welches den respiratorischen Stoffwechsel und somit unsere Resultate störend beeinflussen könnte.

Die Resultate unserer Versuche stellten wir in vier Tabellen zusammen. Zur leichteren Uebersicht sind die daraus sich ergebenden Mittelwerthe in einer 5. Tabelle zusammengefasst.

1) Eine 24 jährige Frau mit Tabes juvenilis (atrophia nervi optici) und ein 16 jähriger Junge.



Tabelle I. (Normale 24jährige Frau.)

Datum	Anfang des Versuchs	Dauer des Versuchs	Athmungszahl pro Minute	Athemvolumen pro Minute l	O_2-Abnahme in der Ventilationsluft pCt.	CO_2-Zunahme in der Ventilationsluft pCt.	O_2-Verbrauch pro Minute ccm	CO_2-Ausgabe pro Minute ccm	$\frac{CO_2}{O_2}$	Bemerkungen.
24. 4.	9 Uhr 52 Min.	18 Min. 53 Sec.	19	3,977	4,502	3,383	179,1	134,6	0,73	
	10 „ 18 „	19 „ 8 „	19	3,739	4,366	3,458	163,2	129,3	0,79	
	10 „ 50 „	12 „ 22 „	18	4,032	4,581	3,528	184,7	142,2	0,77	
25. 4.	8 „ 49 „	10 „ 6 „	24	4,993	3,729	2,900	186,2	162,8	0,78	
	9 „ 9 „	17 „ 16 „	19	4,091	4,395	3,258	179,8	133,2	0,74	
26. 4.	8 „ 43 „	12 „ 30 „	22	5,768	3,737	2,946	215,5	169,9	0,79	8 Uhr 1 mg Adrenalin (Parke Davis) subcutan. Nachher Herzklopfen, Zittern.
	9 „ 5 „	13 „ 57 „	21	5,466	3,969	2,959	217,0	161,7	0,75	
27. 4.	8 „ 28 „	11 „ 5 „	25	6,581	3,481	2,797	229,1	184,1	0,80	8 Uhr 8 Min. 1 mg Adrenalin (Parke Davis) subcutan.
	8 „ 49 „	11 „ 54 „	26	6,052	3,531	2,770	213,7	167,7	0,78	
	9 „ 16 „	20 „ 39 „	24	10,068	3,789	2,814	381,5	283,2	0,74	

Tabelle II. (Normaler 16jähriger Jüngling.)

Datum	Anfang des Versuchs	Dauer des Versuchs	Athmungszahl pro Minute	Athemvolumen pro Minute l	O_2-Abnahme in der Ventilationsluft pCt.	CO_2-Zunahme in der Ventilationsluft pCt.	O_2-Verbrauch pro Minute ccm	CO_2-Ausgabe pro Minute ccm	$\frac{CO_2}{O_2}$	Bemerkungen.
6. 6.	8 Uhr 59 Min.	11 Min. 11 Sec	22	6,785	3,677	3,250	249,48	220,52	0,88	
	9 „ 20 „	10 „ 33 „	25	6,945	3,745	3,042	260,09	211,27	0,81	
	9 „ 45 „	9 „ 34 „	23	7,566	3,516	3,049	265,99	230,66	0,87	
7. 6.	8 „ 52 „	9 „ 7 „	27	7,824	3,220	2,803	251,93	219,31	0,87	
	9 „ 43 „	15 „ 14 „	25	9,259	3,568	2,939	330,35	272,12	0,82	
8. 6.	8 „ 37 „	11 „ 29 „	32	9,765	3,147	2,780	307,31	271,47	0,88	8 Uhr 25 Min. 1 mg P. D. Adrenalin subcutan.
	9 „ 27 „	11 „ 37 „	40	10,634	2,958	2,574	314,56	273,72	0,87	
9. 6.	8 „ 45 „	14 „ 43 „	40	14,312	2,644	2,532	377,83	362,38	0,96	8 Uhr 22 Min. 1 mg P. D. Adrenalin subcutan.
	9 „ 11 „	11 „ 51 „	46	11,747	2,747	2,462	322,70	289,21	0,90	
	9 „ 38 „	11 „ 12 „	42	12,409	2,484	2,325	308,24	288,50	0,94	
10. 6.	8 „ 37 „	12 „ 28 „	36	9,019	2,959	2,659	266,88	239,81	0,89	
	9 „ 25 „	13 „ 00 „	37	8,715	3,083	2,434	268,68	212,12	0,79	

Tabelle III. (Addison I.)

Datum	Anfang des Versuchs	Dauer des Versuchs	Athmungszahl pro Minute	Athemvolumen pro Minute l	O_2-Abnahme in der Ventilationsluft pCt.	CO_2-Zunahme in der Ventilationsluft pCt.	O_2-Verbrauch pro Minute ccm	CO_2-Ausgabe pro Minute ccm	$\frac{CO_2}{O_2}$	Bemerkungen.
4. 4.	9 Uhr 31 Min.	15 Min. 10 Sec.	16	4,941	3,454	2,940	170,66	145,26	0,85	
	9 „ 55 „	14 „ 17 „	19	4,968	3,504	2,795	174,08	138,86	0,80	
5. 4.	9 „ 6 „	14 „ 5 „	15	5,184	3,175	2,869	164,59	148,73	0,90	
	9 „ 31 „	13 „ 37 „	21	5,259	3,355	2,797	176,44	147,09	0,83	
6. 4.	8 „ 56 „	14 „ 28 „	18	4,941	2,892	2,775	142,89	137,11	0,96	
	9 „ 17 „	15 „ 34 „	20	4,888	2,943	2,623	143,86	128,21	0,89	
	9 „ 47 „	12 „ 7 „	21	5,807	2,933	2,440	170,31	141,69	0,83	
10. 4.	9 „ 29 „	11 „ 34 „	20	6,721	2,869	2,773	192,83	186,37	0,97	8 Uhr 30 Min. 1 mg Adrenalin (P. D.) subcutan.
	9 „ 50 „	8 „ 1 „	21	9,290	2,228	2,225	206,99	206,70	0,99	
	10 „ 15 „	13 „ 33 „	21	9,301	2,236	2,001	207,97	186,11	0,89	
11. 4.	9 „ 18 „	10 „ 37 „	18	6,621	2,838	2,772	187,90	183,53	0,98	8 Uhr 30 Min. 1 mg Adrenalin (P. D.) subcutan.
	9 „ 38 „	10 „ 28 „	17	6,802	2,681	2,638	182,37	179,43	0,98	
	10 „ 3 „	8 „ 48 „	20	8,102	2,353	2,245	190,63	181,89	0,95	
15. 6.	9 „ 8 „	16 „ 30 „	18	6,199	3,063	2,549	189,88	158,01	0,83	
	9 „ 42 „	11 „ 55 „	20	6,132	2,536	2,356	155,51	144,47	0,93	
	10 „ 15 „	13 „ 8 „	19	4,940	3,161	3,573	156,15	127,11	0,81	

Tabelle IV (Addison II).

Datum	Anfang des Versuchs	Dauer des Versuchs	Athmungszahl pro Minute	Athemvolumen pro Minute l	O_2-Abnahme in der Ventilationsluft pCt.	CO_2-Zunahme in der Ventilationsluft pCt.	O_2-Verbrauch pro Minute ccm	O_2-Ausgabe pro Minute ccm	$\frac{CO_2}{O_2}$	Bemerkungen.
18. 5.	8 Uhr 49 Min.	13 Min. 7 Sec.	16	5,621	2,694	2,316	151,43	130,23	0,86	
	8 „ 18 „	13 „ 18 „	18	5,601	2,869	3,174	160,69	141,71	0,87	
	9 „ 35 „	17 „ 21 „	19	4,313	3,968	3,174	171,14	141,71	0,80	
20. 5.	8 „ 40 „	14 „ 50 „	16	4,944	2,929	2,604	138,29	128,75	0,89	
	9 „ 4 „	13 „ 13 „	17	5,536	2,802	2,694	155,12	149,14	0,96	
	9 „ 33 „	12 „ 11 „	17	5,916	2,569	2,278	151,93	134,76	0,89	
21. 5.	9 „ 00 „	11 „ 23 „	16	6,317	2,239	2,407	141,44	152,05	1,07	8 Uhr 35 Min. 1 mg (P. D.) Adrenalin subcutan. (Nachh. Zittern, Schwächegefühl.)
	9 „ 21 „	10 „ 00 „	18	7,084	2,088	2,140	147,91	151,60	1,02	
	9 „ 44 „	12 „ 28 „	20	7,655	2,133	1,932	163,29	147,90	0,91	
22. 5.	8 „ 46 „	16 „ 48 „	18	6,547	2,654	2,476	173,76	162,10	0,93	8 Uhr 25 Min. 1,5 mg (P. D.) Adrenalin subcutan. Keine subjective Symptome.
	9 „ 14 „	15 „ 2 „	22	6,847	2,489	2,301	170,42	157,55	0,93	
	9 „ 41 „	13 „ 24 „	21	8,311	2,060	1,931	171,21	160,41	0,94	

Tabelle V (Mittelwerthe).

Versuchsnummer	Athmungszahl pro Minute	Athemvolumen pro Minute l	O_2-Verbrauch pro Minute ccm	CO_2-Ausgabe pro Minute ccm	$\frac{CO_2}{O_2}$	Bemerkungen.
I.	18	4,166	178,6	140,4	0,762	
	23	6,786	251,3	193,3	0,772	Adrenalin-Periode.
II.	24	7,710	271,6	230,8	0,850	
	40	11,730	326,1	297,1	0,910	Adrenalin-Periode.
	36	8,860	267,8	225,9	0,840	
III.	19	5,141	163,3	140,1	0,866	
	20	7,860	194,8	187,3	0,960	Adrenalin-Periode.
	19	5,454	167,2	143,2	0,857	
IV.	17	5,322	154,8	136,3	0,878	
	19	7,113	161,3	155,3	0,966	Adrenalin-Periode.

Aus den Tabellen ergibt sich Folgendes:

a) Nach Adrenalininjection steigt die Athmungszahl. Die Steigerung war bei dem 16jährigen Individuum am grössten (24—40), bedeutend kleiner bei der 24 jährigen Versuchsperson (18—23), am geringsten bei der am Morbus Addisoni leidenden Kranken (19—20, 17—19).

b) Nach Injection von Adrenalin stieg in allen vier Fällen ganz bedeutend die Menge der während einer Minute verbrauchten, resp. ausgeathmeten Luft (Minutenathemvolum). Diese Steigerung betrug im ersten Falle 62,9 pCt., im zweiten 52 pCt., im dritten 53 pCt., resp. 33,6 pCt.

c) Die Menge des in einer Minute verbrauchten Oxygens und der sich bildenden CO_2 nimmt zu. Die Zunahme erfolgte



jedoch nicht in jedem Falle proportional, und dieser Umstand hatte eine interessante Aenderung des respiratorischen Quotienten zur Folge. Während nämlich bei dem einen normalen Individuum (24 jährige Frau) der respiratorische Quotient unter der Wirkung der Adrenalininjection unbeeinflusst blieb (0,762—0,772), und bei der anderen normalen Person sich nur in geringerem Grade (0,856—0,910) geändert hat, stieg er bei der Morbus Addisoni-Kranken in zwei zu verschiedenen Zeiten vollführten Versuchsreihen fast gleichmässig (0,866—0,960, bzw. 0,878—0,0966) und ganz beträchtlich an. Wie können wir nun diese Resultate verwerthen, und inwiefern beantworten sie die von uns aufgeworfene Frage?

Aus dem Anstieg des respiratorischen Quotienten können wir im gegebenen Falle directe Schlüsse über die sich im Körper vollziehenden Verbrennungsprocesse ziehen. Die Steigerung dieses Quotienten müssen wir als durch die gesteigerte Verbrennung des Zuckers verursacht betrachten. Die mit gesteigerter Athmung einhergehende Steigerung der Muskelarbeit kann zwar eine Erhöhung der CO_2-Produktion und des O-Verbrauches verursachen, kann auch eine Aenderung des respiratorischen Quotienten nach sich ziehen, dass jedoch dieser Factor bei unseren Versuchen keine Rolle spielte, zeigt der Umstand, dass die Zunahme des respiratorischen Quotienten gerade dort am grössten war (III und IV), wo die Athmungszahl gar nichts oder kaum etwas zunahm, ferner, dass bei der einen normalen Person trotz der Steigerung der Athmungsfrequenz der respiratorische Quotient unbeeinflusst blieb.

Aus unseren Untersuchungen können wir also folgern, dass die Einverleibung des Adrenalins in dem Organismus eine Erhöhung des respiratorischen Quotienten zur Folge hat, und im Grunde genommen eine erhöhte Zuckerverbrennung verursacht. Ueber den Mechanismus dieser erhöhten Verbrennung und den Angriffspunkt des Adrenalins geben unsere Untersuchungen keinen Aufschluss. Dies könnte eventuell so zu Stande kommen, dass das Adrenalin mehr Kohlehydrate mobilisirt, und demzufolge auch mehr Zucker verbrennt; oder auch so, dass das Adrenalin als Katalysator der zuckerspaltenden Fermente die in den Zellen vor sich gehende Glykolyse fördert. Die Beantwortung dieser Fragen fordert natürlich weitere Untersuchungen.

Interessant ist die Thatsache, dass die Erhöhung des respiratorischen Quotienten auf die Adrenalinzufuhr in dem Falle eine grössere war (III und IV), wo das Fehlen des Adrenalins, oder eine starke Verminderung desselben im Organismus anzunehmen war. Von den Fällen, in denen die Menge des Adrenalins als normal angesehen werden kann, hatte eine Injection von Adrenalin einmal sozusagen gar keine Wirkung, ein anderes Mal verursachte dieselbe eine nur geringe Steigerung des respiratorischen Quotienten. Dies erklären wir damit, dass in ersterem Falle dieselbe Menge Adrenalin im Verhältniss zu der verringerten Adrenalinmenge des Organismus ein grösseres Plus bedeutet als in letzterem Falle, bei welchem der Adrenalingehalt normal war. Diese Differenz zeigt sich auch im Grade der Wirkung, indem die Zuführung ein und derselben Adrenalinmenge in ersterem Falle die vorhandene Adrenalinfunktion des Organismus stärker erhöht als in letzterem Falle.



XIII.

Aus der medicinischen Abtheilung des städt. Krankenhauses Altona
(Director: Prof. Dr. Umber).

Ueber Iso- und Autohämolysine im menschlichen Blutserum.

Von

Dr. **M. Bürger,**
Assistent.

(Mit 1 Curve im Text.)

Ueber Hämolysine in den Organen des menschlichen und thierischen Körpers, seinen Se- und Excreten, liegen zahlreiche Beobachtungen vor. So konnte Noguchi (1) aus verschiedenen Organen thermostabile Hämolysine gewinnen; im Pankreassaft wurden solche nachgewiesen [Tarrasewitz (2), Friedemann (3)], im Kot [Külbs (4), Bloch (5), Grafe und Römer (6, 7)] und in der Darmschleimhaut Gesunder und Kranker [Berger und Tsuchiya (8)]. Während die eben erwähnten Hämolysine zum Theil chemisch definirte Körper (Oelsäure) sind, zum Theil in die biochemisch wohl abgrenzbare Gruppe der Lipoide gehören, gilt das nicht für alle Hämolysine des Serums. Wenn man die nur gegen die Blutkörperchen fremder Thierspecies wirksamen Stoffe (Normalamboceptoren) ausnimmt, bleiben zwei Gruppen von Hämolysinen des menschlichen Serums übrig, von denen die eine nur nach vorheriger Abkühlung (Kälteamboceptoren), die andere ohne primäre Kältebehandlung wirksam wird. Ueber die chemische Natur der bis jetzt nachgewiesenen iso- und autohämolytischen Stoffe des menschlichen Serums ist wenig bekannt. Uebereinstimmung herrscht nach den Arbeiten von Donath und Landsteiner (9, 10), Meyer und Emmerich (12), Moro Noda und Benjamin (13), Grafe und Leo Müller (14) nur darüber, dass der bei der paroxysmalen Hämoglobinurie als wirksam nachgewiesene Körper complexer Natur ist, während man über die Natur der bei anderen Erkrankungen im Serum nachgewiesenen Hämolysine noch nicht einig ist. Die Beobachtung eines typischen Falles von paroxysmaler Hämoglobinurie gab die Anregung auf der hiesigen Abtheilung ausgedehnte Untersuchungen über diese Frage anzustellen, insbesondere darüber, ob sich vielleicht weit häufiger als bisher bekannt Lysine der ersten und zweiten Gruppe im Serum bei verschiedenen Krankheiten nachweisen lassen und ob deren Nachweis klinische Bedeutung hat.

Wegen der grossen biologischen Wichtigkeit, die der Nachweis von Immunsubstanzen gegen zum Verfall kommendes körpereigenes Gewebe



haben würde, ist immer wieder versucht worden, durch solche Vorgänge entstehende Reactionsproducte zu demonstriren. Ehrlich (24) befasst sich in seiner dritten Mittheilung über Hämolysine eingehend mit der Frage der Iso- und Autohämolysinbildung im thierischen Körper. Beiläufig erwähnt er, welche Bedeutung es haben würde, wenn z. B. bei acuter gelber Leberatrophie Hepatolysine entständen. Wir haben uns in eigenen Versuchen an einem einschlägigen Fall nicht von dem Vorhandensein solcher Reactionskörper überzeugen können:

Bei einem Fall von acuter gelber Leberatrophie, bei dem Leucin, Tyrosin und Cystin im Harn nachweisbar waren, wurde durch Venenpunktion Serum entnommen. In dieses Serum wurden von Menschen stammende Leberstückchen geworfen, die von einem acut zu Grunde gegangenen Individuum sofort nach dem Tode gewonnen wurden. Die Leberstückchen wurden mit dem Doppelmesser und mit dem Gefriermikrotom unter sterilen Cautelen in feine Stücke zerlegt, gewogen und in das fragliche und mehrere andere Controlsera geworfen, 12 Stunden bei 37° bebrütet und im Serum nach Abcentrifugiren der Leberstückchen Stickstoffbestimmungen gemacht. Ebenso wurden aus den Controlseren und aus dem Serum, in das keine Leberstückchen geworfen waren, N-Bestimmungen angestellt. Es wäre bei einem wirksamen Isohepatolysin eine erhöhte Stickstoffquote in den Röhrchen zu erwarten gewesen, in denen menschliche Leber mit dem Serum der acuten gelben Leberatrophie zusammengebracht war (Röhrchen A). Das war aber, wie nachstehendes Protokoll lehrt, nicht der Fall.

Röhrchen A. 9 ccm Serum von acuter gelber Leberatrophie + 1 g menschlicher Leber. Nach 12stündigem Verweilen bei 37° in 2 ccm abcentrifugirtem Serum: 0,02 N.

Röhrchen a. 2 ccm Serum von acuter gelber Leberatrophie allein. Darin nach 12stündigem Verweilen bei 37°: 0,02 N.

Röhrchen B. 9 ccm Normalserum (Arthritis def.) + 1 g menschlicher Leber. Darin nach 12stündigem Verweilen des Gemisches in 2 ccm abcentrifugirtem Serum: 0,027 N[1]).

Röhrchen b. Nur 2 ccm Normalserum. Darin nach 12stündigem Verweilen bei 37°: 0,021 N.

Die Differenzen liegen innerhalb der Fehlergrenzen.

Ueber die klinische Bewerthung der in der Nierenpathologie eine Zeitlang eine Rolle spielenden Nephrolysine haben wir keine eigenen Beobachtungen. Ehrlich kommt in der erwähnten Arbeit zu dem Resultat, „dass eine dauernde Schädigung des Organismus durch reactive Producte im Allgemeinen nicht eintreten wird, sondern dass erst, wenn die internen Regulationsvorrichtungen nicht mehr intact sind, schwere Gefahren auftreten können“. Während die meisten Untersuchungen, die auf den Nachweis von Autolysinen — sowohl bei Krankheiten entstandener als im Experiment erzeugter — gerichtet wurden, zu negativen Ergebnissen führten [Moss (25) u. A.], ist von Guillain und la Roche (27) über 2 Fälle von meningealen Blutungen berichtet, bei denen Isohämolysine im Liquor und im Serum aufgetreten sein sollen. Ebenso berichtet Blasi (15) über Hämolysine und autohämolytische Stoffe im Serum von Malariakranken. Steyskal (26) findet bei Fällen von perniciöser Anämie nnd hämo-

1) Die höhere N-Zahl ist durch Bakterienentwickelung bedingt.



lytischem Icterus schwach wirksame Hämolysine. Ueber die Autoimmunisation gegen zum Zerfall kommende Erythrocyten können wir nur soviel sagen, dass wir die interessante Beobachtung von Guillain — Auftreten von Autohämolysine nach apoplectischen Blutungen — an 10 Fällen von Apoplexie nicht bestätigen konnten. Dagegen gelang es uns in zahlreichen anderen Fällen Isohämolysine und in 3 Fällen Autohämolysine nachzuweisen. Ueber das Auftreten dieser Körper und über den klinischen und diagnostischen Werth ihres Nachweises soll im Folgenden berichtet werden.

1. Ueber complexe Hämolysine (Kälteamboceptoren) bei paroxsysmaler Hämoglobinurie und latente Hämolysinämie (hämolytische Diathese).

Nachdem Donath und Landsteiner das eigenthümliche Verhalten des Serums zu den rothen Blutkörpern bei Fällen von paroxysmaler Hämoglobinurie (9) und in einer späteren Arbeit bei einigen Fällen von Paralyse hingewiesen hatten, nämlich dass das Serum zugehörige und fremde menschliche rothe Blutkörper nach vorheriger Abkühlung und späterer Erwärmung in vitro zu lösen im Stande ist, ist dieser Befund von den verschiedensten Seiten bestätigt worden. Da unter den neueren Beobachtungen sich einige finden, in denen bei Abwesenheit aller luetischen Zeichen sich eine stark positive Wassermann-Luesreaction zeigte und auch wir einen einschlägigen Fall dieser Art beobachten konnten, legten wir uns von neuem die Frage vor, ob nicht doch unter dem serologischen Material sich Fälle fänden, die bei positiver Wassermann-Luesreaction und bei positivem Ausfall des Kälte-Wärmeversuchs wohl auf eine bestehende Bluterkrankung, nicht aber auf eine überstandene Lues hinwiesen.

Wir fanden unter 272 Fällen, die wir nach Donath-Landsteiner untersuchten, 3 Fälle, die ganz wie Donath und Landsteiner es beschrieben haben reagirten. Der erste Fall betrifft einen Fall typischer paroxysmaler Hämoglobinurie, der bei +++ positiver Wassermann-Luesreaction kein einziges klinisches noch anamnestisches Zeichen einer überstandenen Lues hatte. Dieser sei zunächst erwähnt:

42 Jahre alter Arbeiter H. Aufgenommen am 25. 10. 1910. Nie krank gewesen bis 1886, damals schwerer Gelenkrheumatismus. Von 1888—1891 zur See gefahren, seit 1891 in Hamburg als Hafenarbeiter. Seit 1904 bei nasskaltem Wetter häufig Anfälle, die mit Schüttelfrost und Beschwerden beim Urinlassen einhergehen. Bei jeder Attacke Entleerung eines schwarzbraunen Urins. Nach einer Stunde sind Schmerzen und Fieber abgeklungen, vollkommenes Wohlbefinden. Auftreten der Anfälle abhängig von der Witterung. Durch feuchtes nebeliges Wetter wird dasselbe begünstigt. In letzter Zeit fast täglich Anfälle gehabt. Pat. hat Gonorrhoe im jugendlichen Alter überstanden, aber niemals einen Schanker gehabt; lebt in geordneten Verhältnissen und hat eine gesunde Frau und 3 gesunde Kinder.

Status praesens: Kräftig gebauter Mann, gesunde Hautfarbe, guter Ernährungszustand, kein Zeichen überstandener oder bestehender Lues.

Herzmaasse im Orthodiagramm: Medianabstand rechts 4,4, links 10,3. Spitzenstoss im fünften Intercostalraum wenig hebend; leises diastolisches Geräusch (acute Polyarthritis 1886!) über der Aorta. Pulsus altus et celer.

Abdomen: Nirgends Druckempfindlichkeit. Leber deutlich palpabel, glattrandig. Milz percutorisch gross, nicht palpabel.



Der Urin ist fast schwarz, enthält viel Eiweiss und reichlich granulirte Cylinder, viel Hämoglobin (spectroskopisch und chemisch nachgewiesen). Keine rothen Blutkörper oder Blutkörperschatten.

Blutuntersuchung: Wassermann-Luesreaction positiv. Das Serum hämolysiert die eigenen und fremden Blutkörper nach vorheriger Abkühlung auf 0° ohne Zusatz fremden Complements. Sofort bei 37° bebrütet tritt in dem Blutkörperchen-Serumgemisch keine Hämolyse ein. Deutliche Hämolyse war noch zu erkennen bei 0,3 ccm Serum, 1,0 ccm 5proc. Menschenblutkörperaufschwemmung, 0,7 ccm NaCl. Die Versuche wurden zu den verschiedensten Zeiten im Laufe von 2 Monaten wiederholt, stets mit gleichem Erfolg. Complementverarmung konnte nie gezeigt werden, auch nicht nach den Anfällen. Experimentell einen Anfall auszulösen, bot sich keine Gelegenheit.

Nach dem Gesagten handelt es sich also um einen Fall von typischer paroxysmaler Hämoglobinurie, der uns deswegen casuistisch bemerkenswerth erscheint, weil eine Lues so gut wie ausgeschlossen werden konnte und das Serum trotzdem constant eine +++ positive Wassermann'sche Reaction ergab.

Weit interessanter und principieller wichtig ist ein zweiter Fall, zu dessen genauester klinischer Beobachtung wir durch den positiven Ausfall des Donath-Landsteiner'schen Versuchs geführt wurden.

Am 4. 11. 1910 wurde der 31 Jahre alte Arbeiter O. T. auf die innere Abtheilung aufgenommen. Er giebt an, als Kind nicht krank gewesen zu sein, 2 Jahre als Infanterist gedient und sich bis zum 4. 9. 1910 stets einer guten Gesundheit erfreut zu haben. An diesem Tage stürzte er von einem Wagen herunter und schlug mit der linken Seite und Schulter auf eine Holzschwelle auf. Es stellten sich sofort Schmerzen in der linken Seite ein ohne Bewusstseinsverlust. Nach einigen Minuten konnte T. sich wieder erheben und ohne fremde Hilfe nach Hause gehen. Einen Arbeitsversuch am folgenden Tage musste T. wieder aufgeben, wegen heftiger Schmerzen im Rücken und in der Seite. Nach fünftägiger (antirheumatischer) Behandlung konnte er jedoch die Arbeit wieder aufnehmen und bis heute fortsetzen. Nachdem in der Zwischenzeit geringe Rückenschmerzen fortbestanden hatten, stellte sich am 4. November plötzlich unter Schüttelfrost ein Schwindelanfall ein mit Uebelkeit und Erbrechen. Pat. ging nach Hause und hatte unter heftigem Urindrang zu leiden. Er bemerkte, dass der Urin ganz blutig gefärbt war. Dieser Anfall ging schnell vorüber, der Urin wurde wieder klar, auch die Schmerzen, die während des Anfalls im Leib und kurz nach dem Urinlassen in der Harnröhre sich einstellten, waren wieder abgeklungen. Pat. ist verheirathet. Seine Frau ist gesund, hat zwei gesunde Kinder geboren und keine Fehlgeburt gethan. Pat. kann sich nicht erinnern, je geschlechtskrank gewesen zu sein.

Status praesens: 1,78 cm grosser, 57,6 kg schwerer Mann, mittelkräftig gebaut, gut genährt, kein Fieber, leichter Icterus der Skleren, auffallend an Intensität wechselnde Anämie. Hals und Rachenorgane ohne krankhaften Befund; speciell keine Veränderung der Mundschleimhaut. Lungen gesund, Herzgrenzen orthodiagraphisch: Medianabstand rechts 5,5, links 8,5. Action regulär, äqual. Töne rein. Puls regelmässig. Blutdruck: 118 syst., 50 diast. (Riva-Rocci). Hämoglobin 90 pCt. nach Sahli. Abdomen nicht druckempfindlich.

Probefrühstück: Gesammtmenge 80, feste Bestandtheile 25, Gesammtacidität 40, keine freie Salzsäure. Pepsin und Lab positiv. Im Stuhl nach fleischfreier Diät nie Blut nachgewiesen.

Lumbalpunction: Nonne- und Apelt'sche Globulinreaction negativ, absolut klare Flüssigkeit. Nieren nicht palpabel. Milzpol eben unter dem Rippenbogen fühl-



bar. Leber nicht vergrössert. Im Urin Spuren von Albumen. Im Sediment einzelne granulirte Cylinder. Keine rothen Blutkörperchen.

Blutbefund: 4320000 rothe und 10000 weisse; davon 77 pCt. polynucleäre, 2,5 pCt. eosinophile, 0,5 pCt. Mastzellen, 10 pCt. grosse und 10 pCt. kleine Lymphocyten. Wassermann-Luesreaction +++ positiv, Liquor Wassermann-Luesreaction negativ. Serologische Blutuntersuchungen am 10. XI., 22. XI., 24. XI., 29. XI., 4. XII., 7. XII., 12. XII., 21. XII., 23. XII., 31. XII., 6. I., 9. I., 15. I., 27. I., 14. III.

Bei allen Blutuntersuchungen dieses anämischen Kranken zeigten sich ganz analog dem erstgeschilderten Falle das Vorhandensein eines Hämolysins, das sich aus zwei Componenten, einem thermostabilen und einem thermolabilen zusammensetzte.

Die Versuche wurden so angestellt, dass zu einer 5 proc. Aufschwemmung fremder Menschenblutkörper fallende Mengen von activem Serum zugesetzt wurden. Mit 0,85 proc. Kochsalzlösung auf das gleiche Volumen gebracht, zuerst $^1/_2$ Stunde bei 0° gehalten, dann bei 37° bebrütet.

2. B. O. T.	1	2	3	4	5	6
Ser. Parox. haem. . . .	1,0	0,8	0,6	0,4	0,2	0,1
Blutkörp. normal . . .	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
NaCl lösung	0,5	0,7	0,9	1,1	1,3	1,4
Nach 30 Min. bei 0° . .	0	0	0	0	0	0
Nach 2 Stunden bei 37°	+++	+++	+++	++	+	+?
Nach 12 Stunden bei 8°	+++	+++	+++	++	+	+?

Versuche über den Zusammenhang zwischen den Hemmungskörpern und dem nachgewiesenen Amboceptor führten nicht zu einem eindeutigen Resultat. Interessant war ein Versuch, in dem der nachgewiesene Kälteamboceptor zusammen mit dem eigenen Complement und den eigenen Blutkörpern als hämolytischem System fungirend bei Zusatz eines 1 : 7 verdünnten alkoholischen Luesleberextracts, als Antigen-Complementablenkung zeigten (s. Tabelle).

Blutkörp. Tantan . . .	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Alk. Lu. Le. Ex. 1 : 7 .	1,0	0,5	0,2	0,1	—
Serum Tantan activ . .	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
NaCl lösung 0,85 pCt. .	—	0,5	0,8	0,9	1,0
Nach 20 Min. bei 0° . .	0	0	0	0	0
Nach 15 Min. bei 37° .	0	0	0	0	0
Nach 7 Stunden	0	0	0?	+	+++

Durch Vorbehandlung des Serums mit dem genannten Antigen in der Wärme eine spätere Sensibilisirung der rothen Blutkörper aus dem Serumextractgemisch in der Kälte zu verhindern, was bei Identität von Hemmungskörpern und Kälteamboceptor hätte der Fall sein können, ist nicht gelungen.

Um nun weitere serologische Analogien zwischen dem Verhalten unseres oben beschriebenen Falles, den man als latenten Hämolytiker bezeichnen kann, mit dem Verhalten des Serums bei typischer paroxysmaler Hämoglobinurie beizubringen, wurde festgestellt, welche Abkühlung zur Fixation des Amboceptors an die Blutkörper genügte. Es wurden verschiedene Blutproben mit gleichen Serummengen je $^1/_2$ Stunde bei



verschiedenen Temperaturen belassen und dann bei 37° bebrütet. Ganz wie bei den typischen Hämoglobinurikerseren zeigte es sich, dass bei der stärksten Abkühlung (0°) die intensivste Hämolyse erzielt wurde:

Grad der primären Abkühlung des Blutkörper-Serum-gemisches	0°	5°	8°	17°
5 proc. Aufschwemmung von Hämoglobinurikerblutkörpern, je 1 ccm	1,0	1,0	1,0	1,0
Actives Hämoglobinurikerserum	0,3	0,3	0,3	0 3
Nach ½stündiger Abkühlung auf 0°	0	0	0	0
Nach 2 Stunden bei 37°	+++	+++	+	0

Als wesentliche Stütze für die Anschauungen, dass die Abkühlung des Körpers oder einzelner Theile für die Pathogenese des hämoglobinurischen Anfalles von Bedeutung sei, gilt der Umstand, dass man dem betreffenden Patienten durch kalte Fussbäder experimentell einen Anfall auslösen kann. Am 15. 1. wurde, nachdem ein Abkühlungsversuch am 18. 11. ergebnislos verlaufen war, ein zweiter solcher Versuch angestellt.

1. Blutentnahme 11 Uhr 20 Min. Vorm. Fussbad 6°. Dauer 11 Uhr 25 Min. — 11 Uhr 37 Min.

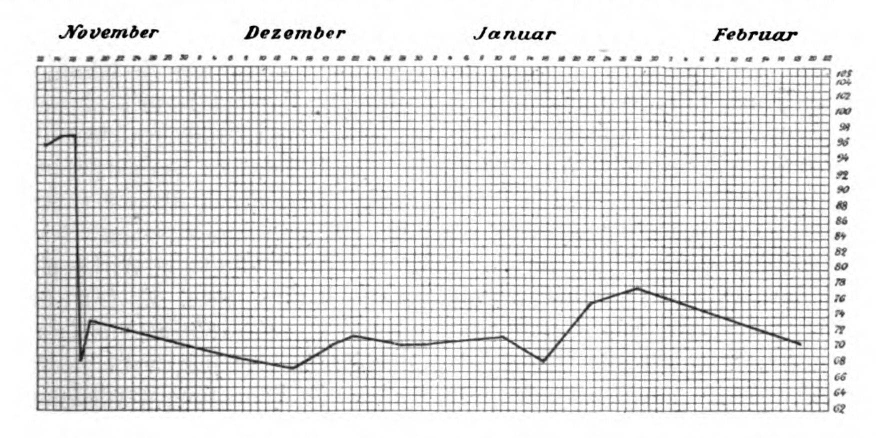
Datum	Zeit	Fussbad-temperatur	Körper-temperatur	Blutdruck	Hämoglobin in pCt.	Bemerkungen
15. 1.	11 Uhr 20 Min.	—	36,9°	120/60	85,0	Urin ohne Besonderheiten
	11 Uhr 25 Min.	6°	37,8°	—	—	—
	11 Uhr 37 Min.	3°	37,8°	115/65	85,0	Fussbad beendet, 2. Blutentnahme, Serum klar.
	12 Uhr	—	37,8°	—	77,4	—
	12 Uhr 15 Min.	—	37,9°	—	—	Urin klar.
	12 Uhr 30 Min.	—	38,0°	123/65	77,5	3. Blutentnahme, Frostgefühl.
	12 Uhr 45 Min.	—	38,3°	—	—	—
	1 Uhr	—	38,5°	95/20	—	Starkes Frostgefühl.
	1 Uhr 15 Min.	—	38,7°	—	—	—
	1 Uhr 30 Min.	—	38,7°	—	—	Urin klar.
	1 Uhr 45 Min.	—	38,8°	—	—	—
	2 Uhr	—	38,8°	—	62,5	Urobilinogen nicht vermehrt.
16. 1.	8 Uhr Morgens	—	36,8°	—	65	Urobilinogen stark vermehrt.
	8 Uhr Abends	—	37°	118/60	68,5	do.
17. 1.	—	—	36,9°	123/65	70	Urobilinogenprobe schwach positiv.

Es zeigte sich, dass bei den mit verschiedenen Blutproben (1, 2, 3) angestellten hämolytischen Versuchen sich der Complementtiter nicht veränderte. Eine intravasculäre Hämolyse ist nicht manifest geworden, denn das Serum war stets bernsteingelb und nicht hämoglobinhaltig. Das ist um so aufallender, als eine deutlich messbare Abnahme des Hämoglobingehalts der Volumeinheit Blut mit auffälliger Anämie festgestellt werden konnte. Weiter wurde nach dem Fussbad wie bei den typischen Hämoglobinurikern eine Temperatursteigerung und ein überaus starkes Frostgefühl, welches noch lange nach dem Versuch anhielt, deutlich bemerkbar. Wir



konnten gesetzmässige Blutdruckveränderungen, wie sie Meyer und Emmerich bei ihren Versuchen beobachteten, nicht finden. Die Blutdrucksenkung auf 95/20, die wir während des Versuchs feststellten, bringen wir nicht in directen Zusammenhang mit der Abkühlung, da wir auch sonst beträchtliche Schwankungen des Blutdruckes bei den Patienten beobachten konnten. Der starke, vor dem Versuch nicht nachweisbare Urobilinogengehalt des Harnes, der sich bis zum 16. Abends nachweisen liess und in deutlicher Abhängigkeit zu der vorhergehenden Abkühlung stand, deutet wohl auf einen durch die Abkühlung ausgelösten stärkeren Blutzerfall. Auch wurde der Milztumor unzweifelhaft grösser, als in den Vortagen, was in gleichem Sinne spräche. Die subicterische Verfärbung der Skleren, die bei dem Patienten dauernd bestand, schien deutlicher ausgesprochen.

Besonders bemerkenswerth erschien uns die Beobachtung einer mässigen Hämoptoe am Morgen nach dem Versuche. Es wurden etwa 30 ccm frisch rothen Blutes ohne vorhergehenden Husten entleert. An den Lungen konnten dabei weder vorher noch später mit keinem klinischen Hilfsmittel Veränderungen festgestellt werden. Im Anschluss an diese Beobachtungen sei gleich mitgetheilt, dass der Patient, nachdem er die Arbeit wieder aufgenommen hatte, eine zweite, weit heftigere Hämoptoe bekam, für die auch keine Erklärung in den Lungen gefunden wurde. Diese profusen Lungenblutungen muss man per exclusionem in einen causalen Zusammenhang mit dem Auftreten der nachgewiesenen Hämolysine bringen. Ebenso den sicher ohne Blutung einhergehenden acuten Hämoglobinsturz mit Urobilinurie am 17. 11. (cf. Hämoglobincurve).



Die bei unseren Patienten sich wirksam zeigenden Hämolysine sind aber anderer Natur als die zuweilen im Serum von Lungenkranken (Tuberculösen) auffindbaren, wie wir unten sehen werden. Bald nach dieser hämolytischen Lungenblutung, deren makroskopisches Aussehen durch eine eigenthümliche lackfarbige Beschaffenheit auffiel, war eine deutliche Anschwellung der Leber und Milz nachweisbar, gleichzeitig mit dem starken Hervortreten der Urobilinogenausscheidung im Harn. Dabei traten im Urin geringe Mengen Eiweiss auf ($^1/_4$ pM. Essbach), Blut und Cylinder wurden nicht gefunden. Diese eigenthümlichen Hämoptoen

wiederholten sich am 22., 23., 24. Februar und 20. März (mit Temperaturen bis zu 40°,) um dann ganz zu sistiren. Eine Gewichtsabnahme ist vom 6. 11. bis 17. 3. nicht aufgetreten. Das serologische Verhalten des Blutes hat sich während der ganzen Dauer der Beobachtung wenig oder garnicht geändert, nur in der Intensität der hämolytischen Kraft des Serums waren geringe Schwankungen zu constatiren, die aber nicht hoch anzuschlagen sind, da Blutkörper verschiedener Menschen für die Versuche verwendet wurden, und es sich zeigte, dass erhebliche Resistenzunterschiede zwischen den rothen Blutkörpern gegenüber demselben Hämolysin normalerweise existiren. Im Uebrigen konnte man alle die Eigenschaften, die die Blutkörperchen und das Serum von Hämoglobinurikern in vitro zeigen, auch bei diesem Patienten nachweisen (Dissociirbarkeit der Blutkörper-Amboceptorverbindung, Inactivirbarkeit durch Erwärmen, Completirbarkeit durch artgleiches und artfremdes Serum [Meerschweinchen]). Es wird darauf verzichtet, die einzelnen Versuchsprotokolle hier in extenso wiederzugeben. Nur ein Versuch sei erwähnt, der sich mit der Frage befasst, ob der bei dem ersten Hämoglobinuriker nachgewiesene Kälteamboceptor mit dem in dem letzterwähnten Falle gefundenen sich identificiren lässt: Durch wiederholte Injectionen des Serums vom Fall T. (latenter Hämolytiker) wurde ein Kaninchen von 3 kg gegen das injicirte Serum immunisirt. Nun wurden dem Kaninchen nach Verlauf von mehreren Wochen einige Cubikcentimeter Blut entnommen und auf seine hemmende Kraft gegenüber dem Hämolysin Hess (Fall von paroxysmaler Hämoglobinurie) und dem Hämolysin T. geprüft. Es zeigte sich, dass eine antihämolytische Componente gegenüber dem Hämolysin, das zur Immunisation verwandt wurde, deutlich nachweisbar war, während bei der gleichen Versuchsanordnung die hemmende Kraft gegenüber dem Serum des ersten Falles (Par. Hämoglobinurie) sich nicht zeigen liess. Um zu beweisen, dass das Ausbleiben der Hämolyse nicht einfach zu erklären sei durch eine Absorption des Complements an das naturgemäss entstehende Präcipitat, wurde die Flüssigkeit abcentrifugirt und dieselbe auf ihren Complementgehalt gegenüber einem hämolytischen System (Hammelblut, Kaninchenserum) geprüft, wobei sich die volle Wirksamkeit des in dem Abgusse enthaltenen Complements herausstellte. Es ist somit in diesem Falle die Erzeugung eines specifischen Antilysins geglückt, was für die Erforschung der Natur der bei verschiedenen Hämoglobinurikern entstehenden Hämolysine von Bedeutung werden kann.

Was nun die klinische Deutung dieses zweiten Falles betrifft, so muss man ihn als einen „latenten Hämolytiker" bezeichnen. — Ob die Krankheit mit der von Hunter beschriebenen Form von Anämie wesensverwandt oder identisch ist, lassen wir vorerst dahingestellt. Jedenfalls spielen auch in seinen Fällen hämolytische Vorgänge eine bedeutsame Rolle (Hunter Severest Anaemias etc. London 1909). — Will man den anamnestisch erwähnten Anfall, der mit Entleerung eines dunklen Urins im Anschluss an eine Contusion der Nierengegend einherging, als hämoglobinurischen auffassen, so hätte das Krankheitsbild eine noch nähere Beziehung zur paroxysmalen Hämoglobinurie. Der negative Aus-



fall der Abkühlungsversuche sowie das Ausbleiben der Anfälle nach Erkältungstraumen spricht aber nicht gerade in diesem Sinne. Wir sind vielmehr der Ansicht, dass zwar bei den Patienten hämolytische Anfälle auftreten, die eine ähnliche Genese haben mögen, wie die bei der paroxysmalen Hämoglobinurie beobachteten, dass sie aber nicht zur Ausscheidung von Hämoglobin durch die Nieren zu führen brauchen. Als Erklärung für das Ausbleiben freien Hämoglobins im Harn könnte man ein besonderes promptes Arbeiten derjenigen Regulationsapparate, die freies Hämoglobin zerstören und abbauen, heranziehen. In diesem Sinne ist das Deutlichwerden des Milztumors nach der Abkühlung, das Auftreten vermehrter Mengen Urobilins im Harn zu verwerthen. Die sich der directen Beobachtung entziehenden hämolytischen Vorgänge (das Serum war zu allen Zeiten, vor und nach dem Hämoglobinsturz, stets gelb gefärbt) führen dann zu dem klinisch sichtbaren Ausdruck der hämolytischen Diathese, nämlich zur auffälligen Anämie. Besonders bemerkenswerth ist dabei das Auftreten von Lungenblutungen bei unserem lungengesunden Hämolytiker, die wohl als vicariirende hämolytische Anfälle aufgefasst werden dürfen. Zusammenfassend muss man diesen Fall demnach als eine latente Hämolysinämie mit hämolytischen Anfällen auffassen. Diese Anfälle documentiren sich klinisch als bisher unerklärliche Hämoglobinstürze mit auffallender Anämie. Hämoglobinurie braucht dabei nicht aufzutreten, möglicherweise indess vicariirende Blutungen. Man kann also hier, was Prof. Umber auf dem Congress für innere Medicin, Wiesbaden 1911, hervorhob, von einer hämolytischen Diathese sprechen.

Es fragt sich, ob das Bestehen einer derartigen „hämolytischen Diathese" für unaufgeklärte Fälle von Anämie häufiger nachzuweisen ist. Es wurden daher, obwohl uns die Ergebnisse der Arbeit von Donath und Landsteiner (10) über Untersuchungen von Seren der verschiedensten Erkrankungen nach der Kälte-Wärmemethode bekannt waren, besonders mit Rücksicht auf das fast constante Auftreten einer stark positiven Wassermann'schen Reaction bei Fällen von paroxysmaler Hämoglobinurie, in denen klinisch alle Anzeichen einer überstandenen oder bestehenden Lues fehlen, 182 Fälle mit positiver Wassermann-Luesreaction mit der Donath-Landsteiner'schen Versuchsanordnung geprüft. Unter Ausscheidung der Sera von Paralytikern, die nach der citirten Arbeit von Donath und Landsteiner in einem gewissen Procentsatz der Fälle einen Kälteamboceptor zeigen, fanden wir ausser den beiden angeführten nur bei einem weiteren Fall ein Serum, welches die charakteristischen Eigenschaften des Hämoglobinurikerserums aufwies. Auch in diesem Falle fehlten klinische Zeichen überstandener Lues. Anamnestisch wurde eine Infection nicht eruirt.

Es handelt sich um ein 20 Jahre altes anämisches (64 pCt. Hämoglobin nach Sahli) Mädchen (Büttje), die spontan erzählt, dass ein jüngerer Bruder von ihr anfallsweise einen dunklen Urin entleerte. (Dieser Fall war der Untersuchung leider nicht zugänglich.) Das Serum des Mädchens löste, wie nachstehende Tabelle zeigt, die Blutkörper anderer Menschen nach vorheriger Abkühlung auf 0° prompt auf, während ihre eigenen Blutkörper von der Lyse verschont blieben; durch $^1/_2$stündiges Erwärmen auf 50° wurde der wirksame Körper bereits zerstört (cf. Tabelle).



Kälteamboceptor als Isolysin.

A. Die Blutkörperserumgemische werden sofort bei 37° bebrütet.

Je 1 ccm einer 5 proc. Blutkörperaufschwemmung der Patienten:	Diagnose	Serum Büttje	Nach 2 Stunden bei 37°	Nach 8 Stunden bei 8°
Lo.	Scharlach	1,0	0	+
Cla.	Tuberculose	1,0	0	0
Rü.	Tuberculose + Lues	1,0	0	+
Be.	Tuberculose	1,0	0	+
Kre.	Carcinoma ventric.	1,0	0	+
Mo.	Tuberculose	1,0	0	0
Ma.	Tuberculose	1,0	0	0
Li.	Carcinoma ventric.	1,0	0	0
Sei.	Tuberculose	1,0	0	0
Frie.	Lues	1,0	0	+
Lo.	Lues	1,0	0	0
Büttje	Klin. keine Lues nachweisb.	1,0	0	0
Je.	Paralysis	1,0	0	0
Ni.	Lues	1,0	0	0
Me.	Lues	1,0	0	0
Bo.	Lues	1,0	0	0
Ehr.	Carcinoma ventric.	1,0	0	0
Rou.	Arthritis	1,0	0	0
Wol.	Carcinoma mammae	1,0	0	0
Schau.	Abscess	1,0	0	0
Röp.	Tabes	1,0	0	0
Schu.	Nephritis	1,0	0	0
Rottj.	Diabetes	1,0	0	0

B. Die Blutkörpergemische werden nach halbstündigem Verweilen bei 0° bei 37° bebrütet.

Je 1 ccm einer 5 proc. Blutkörperaufschwemmung der Patienten:	Diagnose	Serum Büttje	Nach 1/2 Stunde bei 0°	Nach 2 Stunden bei 37°	Nach 12 Stunden bei 8°
Lo.	Scharlach	1,0	0	+++	+++
Cla.	Tuberculose	1,0	0	+	+++
Rü.	Tuberculose + Lues	1,0	0	++	+++
Be.	Tuberculose	1,0	0	++	+++
Kre.	Carcinoma ventric.	1,0	0	+	++
Mo.	Tuberculose	1,0	0	++	+++
Ma.	Tuberculose	1,0	0	+++	++
Li.	Carcinoma ventric.	1,0	0	+	++
Sei.	Tuberculose	1,0	0	+++	+++
Frie.	Lues	1,0	0	+++	+++
Lo.	Lues	1,0	0	+	++
Büttje	Klin. keine Lues nachweisb.	1,0	0	0	0
Je.	Paralysis	1,0	0	+++	++
Ni.	Lues	1,0	0	+++	+++
Me.	Lues	1,0	0	+++	+++
Bo.	Lues	1,0	0	++	++
Ehr.	Carcinoma ventric.	1,0	0	+++	+++
Rou.	Arthritis	1,0	0	++	+++
Wolj.	Carcinoma mammae	1,0	0	+++	+++
Schau.	Abscess	1,0	0	+++	+++
Ro.	Tabes	1,0	0	+ ?	+
Schu.	Nephritis	1,0	0	++	+++
Rottj.	Diabetes	1,0	0	+ ?	+



In- und Reactivirungsversuche mit Serum Büttje.

Je 5 ccm einer 5proc. Aufschwemmung von Normalblutkörpern	1,0	1,0	Je 1 ccm einer 5proc. Aufschwemmung v. Normalblutkörpern	1,0	1,0	Je 1 ccm einer 5proc. Aufschwemmung v. Normalblutkörpern	1,0	1,0
Serum Büttje 30 Min. bei 45° inactivirt	1,0	1,0	Serum Büttje 30 Min. bei 50° inactivirt	1,0	1,0	Serum Büttje 30 Min. bei 55° inactivirt	1,0	1,0
Meerschweinserum (Compl.)	0,1	—	Meerschweinserum (Compl.)	0,1	—	Meerschweinserum (Compl.)	0,1	—
NaCl-Lösung, 0,85 proc.	—	0,1	NaCl-Lösung, 0,85 proc.	—	0,1	NaCl-Lösung, 0,85 proc.	—	0,1
Nach 30 Min. bei 0°	0	0	Nach 30 Min. bei 0°	0	0	Nach 30 Min. bei 0°	0	0
„ 2 Stunden bei 37°	+++	0	„ 2 Stunden bei 37°	0	0	„ 2 Stunden bei 37°	0	0
„ 12 „ „ 8°	+++	0	„ 12 „ „ 8°	0	0	„ 12 „ „ 8°	0	0

In Uebereinstimmung mit dieser Resistenz der Blutkörper der Patientin gegen ihr eigenes Serum konnte bei ihr selbst durch 20 Minuten lange Abkühlung der Füsse und Unterschenkel bei 0° weder eine Hämoglobinurie noch Temperaturerhöhung erzeugt werden. Auch ein vermehrtes Auftreten von Urobilinogen im Harn wie im zweiten Falle konnte nicht beobachtet werden. Es ist denkbar, dass zu einer früheren Zeit hämolytische Vorgänge in ihrem Körper sich abgespielt haben, die dann schliesslich zu einer Immunisation der neugebildeten Erythrocyten gegen den nachweisbaren Kälteamboceptor führten. Während bei den typischen Hämoglobinurikern eine gewisse Abkühlung des Blutkörper-Serumgemisches Vorbedingung ist für den positiven Ausfall des hämolytischen Versuches, waren in dem eben erwähnten Falle bereits Spuren von Hämolyse ohne vorherige Abkühlung nachweisbar. Es zeigte sich ferner, dass die einmal nachgewiesenen Eigenschaften bei mehrfacher Wiederholung der Versuche an verschiedenen Tagen (nach stets erneuerter Blutentnahme) constante waren; an einem Fall gelang es uns aber doch, zu zeigen, dass auch ein in dieser Beziehung abweichendes Verhalten vorkommt. Es handelt sich um einen Mann mit Tabes incipiens. Hier war bei der ersten Untersuchung ein nur gegen fremde Blutkörper wirksamer Kälteamboceptor deutlich nachweisbar, während die Blutkörper-Serumgemische, die sofort bei 37° bebrütet wurden, keine Hämolyse zeigten. Bei einer Nachuntersuchung, die acht Tage später angestellt wurde, trat sowohl im Abkühlungsversuch, als in der Controle, die sofort der Brutschranktemperatur ausgesetzt wurde, eine deutliche Hämolyse ein.

	20. Mai		1. Juni	
	½ Std. bei 0° dann bei 37°	sofort b. 37°	½ Std. bei 0° dann bei 37°	sofort b. 37°
5proc. Aufschwemmung von Normalblutkörpern	1,0	1,0	1,0	1,0
Serum Schütze	1,0	1,0	1,0	1,0
Nach 2 Stunden bei 37°	++	0	+++	+++
„ 12 „ „ 8°	+++	0	+++	+++

Ob die Eigenschaft sowohl nach vorheriger Abkühlung, als auch bei sofortiger Wärmebehandlung hämolytisch zu wirken, ein und denselben oder verschiedenen Körpern in diesem Fall zukamen, konnte mit Sicherheit nicht entschieden werden. Durch diesen Befund aufmerksam gemacht, muss man sich aber doch die Frage vorlegen, ob der bei der



paroxysmalen Hämoglobinurie nachgewiesene hämolytische Körper jedes Mal eine weit unter Körpertemperatur gehende Abkühlung zum Wirksamwerden bedarf oder ob auch hier ein wechselndes Verhalten statthaben kann.

Hämolysine bei verschiedenen anämisirenden Krankheitsgruppen, Resistenz der rothen Blutkörper Krebskranker gegen Hämolysine; Beziehungen zwischen Auftreten von Hämolysinen im Serum und vermehrtem Auftreten von colloidalem Stickstoff im Serum und Harn Krebskranker.

Unsere hämolytischen Studien wurden nicht beschränkt auf das Auffinden von Körpern, die den bei den Donath-Landsteiner'schen Versuchen nachgewiesenen identisch waren, sondern erstreckten sich überhaupt auf Stoffe, die im menschlichen Blutserum vorhanden, gegen menschliche Blutkörper bei irgend welchen Bedingungen sich wirksam zeigen. Seit den Untersuchungen von Faust und Tallquist (23) über die Bothriocephalusanämie haben sich vor allem Grafe und Römer (6, 7) mit der Frage beschäftigt, ob man auch bei anderen Formen der perniciösen Anämie einen hämolytischen Körper auffinden könne. Sie fanden, dass das Extract der Darmschleimhaut von chronsich Darmkranken hämolytische Körper enthalten könne. Da jedoch nachgewiesenermaassen freie Fettsäuren eine hohe hämolytische Kraft besitzen, und dieselben in Spuren in jedem Koth nachweisbar sind, so ist eine quantitative Auswerthung der hämolytischen Factoren des Kothes nothwendig, wenn man Unterschiede zwischen Normalen und Kranken feststellen will; dabei stösst man naturgemäss auf Schwierigkeiten, da man sicher noch nicht alle hämolytisch wirksamen Substanzen der Faeces kennt (eigene Versuche aus dem Simmond'schen Institut in Hamburg St. Georg zeigten mir das). Aussichtsreicher in diagnostischer Beziehung schien daher ein anderer Weg, nämlich hämolytische Substanzen im Serum aufzusuchen.

Bei dem Fahnden nach solchen Körpern fanden wir bald Sera, die eine hohe hämolytische Kraft gegen Menschenblutkörperchen auch ohne vorherige Abkühlung zeigten. Zugleich fiel auf, dass nicht die Blutkörper aller untersuchten Fälle gleichmässig gelöst wurden. Es ergeben sich aus diesen Beobachtungen mehrere Fragestellungen.

1. Wie vertheilen sich die Isolysine auf Gesunde und Kranke?
2. Wie vertheilen sich die Hämolysine auf die verschiedenen Krankheitsgruppen.
3. Lässt sich in dem Verhalten der rothen Blutkörper gegenüber den erwähnten Hämolysinen eine Gesetzmässigkeit feststellen.

Um an grossen Reihen von Serum und Blutkörperchen diese Frage prüfen zu können, stellt sich folgendes Verfahren als zweckmässig heraus:

Es wurden einer Reihe von 12—24 an verschiedenen Krankheiten leidenden und gesunden Menschen am gleichen Tage durch Venenpunction etwa 30 ccm Blut entzogen, das in Centrifugengläsern aufgefangen, sofort durch Rühren mit einem Glasstab defibrinirt wurde. Nach dem Abcentrifugiren des Serums wurden die Blutkörperchen 3mal mit 0,85proc. Kochsalzlösung gewaschen und 5proc. Aufschwemmungen davon hergestellt. Bei diesen Aufschwemmungen wurde stets die Hämoglobin-

zahl berücksichtigt aus folgendem Grund. Da ganz complete Hämolysen bei stärkstwirksamen unverdünnten benutzten Seren eine Seltenheit sind, ist man bei vergleichenden Untersuchungen auf die Berücksichtigung des Färbetiters der über den restirenden Blutkörperchen oder Blutkörperchentrümmern stehenden Flüssigkeit angewiesen. Die Färbeintensität ist bei sonst gleichen Verhältnissen abhängig 1. von der hämolytischen Kraft des zugesetzten Serums, 2. von der Menge des zur Verfügung stehenden Hämoglobins, 3. von der Zahl in der Aufschwemmung vorhandener Blutkörperchen. Die erste Grösse ist die gesuchte, die zweite und dritte können gemessen werden. Im Allgemeinen wurde nur die zweite gemessen, da es sich zeigte, dass das für die vorliegende Untersuchung vollkommen ausreichte. Eine 5 proc. Blutkörperaufschwemmung wurde von einem Blute mit 50 pCt. Hämoglobin demnach so hergestellt, dass das Volumen der 3 mal mit Kochsalz gewaschenen Blutkörper zunächst dem Ausgangsvolumen des frisch entnommenen Blutes gleich gemacht wurde. Von dieser Aufschwemmung wurden 2 ccm mit Kochsalz auf 20 verdünnt. Je 1 ccm einer so hergestellten Aufschwemmung verschiedener Blutkörper wurden nun mit je 1 ccm sicher hämolytischen activen Serums versetzt. (Meist wurde dazu Serum von Kranken mit Carcinoma ventriculi verwandt.) Die Gemische durchgeschüttelt und das Resultat nach einstündigem Verweilen bei 37° zum ersten Male, dann nach weiteren 12 Stunden Verweilen im Eisschrank zum zweiten Male abgelesen. Das Resultat in üblicher Weise aufgezeichnet mit +++, ++, +, 0, wobei +++ eine tiefrothe und + eine schwachrothe, aber deutliche Färbung der über den Blutkörpern stehenden Flüssigkeit bedeutet. Die Agglutination, die in ihrem Auftreten oder Ausbleiben auch gewisse Gesetzmässigkeiten zeigte (cf. von Dungern und Hirschfeld, Ueber gruppenspecifische Structuren des Blutes 11), wird in den Protokollen nicht mit angegeben. In dieser ersten Reihe wurden die gegenüber Hämolysinen empfindlichsten Blutkörper des betreffenden Untersuchungstages ermittelt. Diese für Hämolysinwirkung empfänglichen Blutkörper wurden in weiteren Reihen mit je 1 ccm der zu untersuchenden Sera versetzt. Alle sich als hämolytisch zeigenden Sera wurden dann bei 45°, 50°, 55°[1]) inactivirt, dann reactivirt (durch Meerschwein- oder Menschenserum). In einer dritten Reihe wurden ferner je 1 ccm jedes hämolytischen Serums mit je 1 ccm aller zur Verfügung stehenden Blutkörperaufschwemmungen auf ihr Verhalten gegenüber Saponin, Oelsäure und Natriumoleat geprüft. In dieser Weise untersuchten wir 500 Reihen mit je 12—24 Einzeluntersuchungen.

Die nach dem angegebenen Verfahren angestellten Untersuchungen lehrten nun bald erkennen, dass bei gewissen Krankheitsgruppen das Auftreten hämolytischer Körper im Serum anscheinend ein besonders häufiges ist. Nicht einbegriffen in diese Untersuchungen sind Fälle mit Bakteriämie. Vor allen fand sich, dass in einem hohen Procentsatz der Fälle das Serum von Carcinomkranken[2]) hämolytische Eigenschaften gegen Menschenblutkörper zeigte. Diese Beobachtung ist nicht neu. Seit Kelling's Untersuchungen, der mehrere diagnostische Methoden auf den Befund von Hämolysinen bei Carcinomkranken aufbaute, sind verschiedene Nachprüfungen angestellt worden, die theils eine klinische Brauchbarkeit derselben behaupten, theils sich ablehnend verhalten. Die zu-

1) Es zeigte sich, dass einige stark wirksame Sera schon bei Temperaturen unter 50° ihre Wirksamkeit verloren (cf. S. 201 oben).

2) Grafe und Graham (Münch. med. Wochenschr. No. 43. 1911) fanden bei Gesunden und Kranken gleich oft Isolysine. Die Differenz zwischen ihren und den Resultaten anderer Autoren erklären sie u. a. damit, dass früher die Sera nur gegen 3 oder 4 Blutkörpersorten untersucht wurden. Für uns trifft dieser Einwand nicht zu, da unsere Sera stets gegen 12—24 verschiedene Blutkörpersorten geprüft wurden.

nächst wichtigere Frage, ob das Auftreten solcher Körper mit dem Wachsthum der malignen Neubildung in biologischer Wechselbeziehung steht, oder ob es sich um hämolytische Wirkungen von Gewebszerfallproducten handelt, die aber auch bei anderen Krankheitsprocessen auftreten können, wird nur nebenbei erörtert. Eine weitere Möglichkeit, dass nämlich die bei Carcinomkranken nachgewiesenen Hämolysine Reactionsproducte gegen zerfallene Blutkörper darstellen (also eine Autoimmunisirung) wird von Richartz (21) als wahrscheinlich hingestellt. Ohne nun unsere Protokolle hier in extenso wiederzugeben, beschränke ich mich darauf, in tabellarischer Form einige Resultate aus denselben zusammenzustellen. Tabelle I (s. Anhang) zeigt, dass unter den verschiedenen Krankheitsgruppen Hämolysine, wie bereits bemerkt wurde, bei Krebskranken besonders häufig auftreten, doch ist die Zahl der Fälle nicht gross genug, um gesetzmässige Zahlenverhältnisse zu gewinnen. Richartz (21) fand an einem viel grösseren Material bei Carcinomatösen und Tuberculösen in mindestens 48—52 pCt. lösende Stoffe für normale Erythrocyten anderer Personen. Das Auftreten von Hämolysinen bei Syphilitikern ist nicht so bekannt. Es ist deshalb bemerkenswerth, weil Tschernogubou, Noguchi und von Dungern ein gegenüber Menschenblutkörpern wirksames hämolytisches System bei der Wassermann'schen Reaction empfohlen haben. Unter den hochgradigen Anämien (dritte Rubrik) finden wir, was besonders hervorgehoben sei, drei Mal hämolytisch sehr wirksame Körper im Serum, die mit der vorhandenen Anämie sehr wohl in Beziehung stehen können. Ob hier jedoch die Anämie Folge des Bestehens eines hämolytischen Körpers ist, liess sich bis jetzt nicht entscheiden. In allen drei Fällen konnte nach den klinischen Befunden die Diagnose Tumor so gut wie ausgeschlossen werden. (Parasiten oder Parasiteneier wurden nicht gefunden.)

Die vierte Rubrik umfasst positive Hämolysinbefunde mit verschiedenen Krankheiten, bei weiterem Studium der Frage und bei grösserem Material wird man hier noch mehrere unter sich verwandte Gruppen aufstellen können. Als diagnostisch bemerkenswerth sei hervorgehoben, dass wir in Fällen von sehr festem, altem, abgekapseltem appendicitischem Abscess, wo die Differentialdiagnose zwischen Abscess und malignem Coecaltumor offen bleiben musste, eine positive Hämolysinreaction fanden. (Das Blut war in beiden Fällen steril.) Eine auf den Hämolysinbefund gestützte Diagnose wäre also irregeleitet worden. Ferner zeigten sich bei Scharlachkranken im Stadium des Exanthems bisweilen Isohämolysine. Da wir auch bei Gesunden, wenn auch schwache, Isolysine beobachteten, schien uns anfangs eine absolute Regellosigkeit in dem Auftreten dieser Körper zu herrschen. Wir hofften aber unter Berücksichtigung der Stärke der hämolytischen Kraft zu neuen Gesichtspunkten zu kommen.

Es sei nun in einer zweiten Tabelle (s. Tabelle II) zunächst gezeigt, wie die Hämolysine bei den verschiedenen Formen des Carcinoms sich verhalten. Interessanter Weise zeigt sich, dass mit Ausnahme der Oesophaguscarcinome die intestinalen Krebse besonders gute Hämo-



lysinbildner darstellen. Unter diesen wieder scheinen die Magencarcinome die wirksamsten zu sein. Von den 21 untersuchten Fällen von Magencarcinom sind 13 = 62 pCt. stark hämolysirend. Dieser Befund, zusammengehalten mit der Thatsache, dass, so weit untersucht, die hämolytisch wirksamsten Sera den hämoglobinärmsten Patienten zugehören, spricht gegen ein blos zufälliges Zusammentreffen von Isolysinen und Carcinoma ventriculi. Ob die Anämie in Beziehung zu bringen ist zu dem Vorhandensein hämolytisch wirksamer Substanzen, lassen wir dahingestellt. Letzteres erscheint zwar deshalb wenig wahrscheinlich, weil es uns nicht in einem einzigen diagnosticirten Carcinomfall gelang, ein Autohämolysin nachzuweisen. Im Gegentheil ergab sich das unerwartete Verhalten, dass Carcinomblutkörper nicht blos gegen das eigene, sondern auch sehr häufig gegen fremde hämolytisch wirksame Carcinomsera immun (resistent) sind. (Tabelle III.) Jedoch wissen wir seit den Untersuchungen von Schminke und Flury (31) am chronisch mit Oelsäure vergifteten Hund, dass dieses Gift anfangs eine stark anämisirende Wirkung ausübt. Späterhin aber zeigen die Blutkörperchen des vorbehandelten Thieres eine erhöhte Resistenz gegen diesen Körper. Nach den Befunden von vermehrten Mengen von Oelsäure im Mageninhalt der an Carcinoma ventriculi leidenden Patienten (Grafe und Römer) lag es nahe, für die Erklärung der Anämie der Krebskranken und die erhöhte Resistenz gegen Carcinomisolysine an ähnliche Vorgänge wie die bei dem mit Oelsäure vergifteten Hund beobachteten zu denken.

Schon glaubten wir, auf dem Befund der Resistenz von Carcinomblutkörpern gegen hämolytische Carcinomsera eine diagnostische Methode aufbauen zu können, da zeigte sich, dass auch Blutkörper anderer Kranker diese Resistenz besitzen, wie das Tabelle IV demonstrirt. Hier fanden wir, dass neben dem Carcinom (Stab 9) auch die Blutkörper von Luetikern (Stab 1, 2, 3 und Stab 14, 15 und 2 Fälle mit Kälteamboceptor, Stab 7 und 13) resistent sind. Wir fragten uns weiter, ob die Blutkörper, die gegen ein hämolytisches Carcinomserum Resistenz zeigen, sich auch gegenüber anderen hämolytisch wirksamen Seren so verhalten. Dass das der Fall ist, lehrt Versuch No. 144 und 145 (Tabelle III), No. 396, 397 (Tabelle VIII) und No. 360, 363, 366 (Tabelle X). Man sieht also, dass, wenn die Blutkörper einer Person gegen ein Carcinomhämolysin Resistenz zeigen, sie dieses auch gegen andere Carcinomhämolysine thun. Noch merkwürdigere Beziehungen ergeben sich aber, wenn man nicht blos hämolytisch wirksame Sera Carcinomkranker, sondern auch andere Erkrankungen in Betracht zieht. Es wurde schon eingangs angedeutet, dass ausser bei Carcinomen besonders bei Lues, Tuberculose und einigen Fällen von Scharlach Hämolysine auftreten. Tabelle IV, VIII, IX, X zeigen nun, wie die gegen Carcinomhämolysine resistenten Blutkörper auch für die Isohämolysine anderer Provenienz unangreifbar sind. Durchweg ist hier ein Parallelgehen der Fragilität oder der Resistenz der rothen Blutkörper gegenüber allen hämolytischen Seris deutlich:



Tabelle IV, Versuch No. 237, 242, 243.
Resistenz in Columne: 1, 2, 3, 9, 10, 11, 13, 14.
Fragilität in Columne: 4, 6, 8, 16, 18.

Tabelle X, Versuch No. 360, 366, 363.
Resistenz in Columne: 4, 5, 6, 8, 9, 12, 13, 17, 18, 20, 21, 22.
Fragilität in Columne: 1, 2, 7, 14, 15, 16.

Tabelle VIII, Versuch No. 393, 396.
Resistenz in Columne: 1, 2, 4, 5, 8, 9.
Fragilität in Columne: 3, 6, 7, 10.

Tabelle IX, Versuch No. 304, 315, 316, 317, 318.
Resistenz in Columne: 2, 4, 6, 7, 8, 10, 13, 14.
Fragilität in Columne: 1, 3, 5, 9, 11.

Wie dieser Befund zu deuten ist, ist nicht ohne Weiteres klar. Jedenfalls spricht es für eine nahe Verwandtschaft (chemische, biochemische) der verschiedenen hämolytischen Körper unter sich. Man müsste sonst die Annahme machen, dass die Blutkörper, die mit Schutzkörpern gegen das Hämolysin der einen Art ausgerüstet sind, zugleich gegen Hämolysine ganz anderer Herkunft immun sind, was gegen alle Erfahrung spricht. Wahrscheinlich ist es, dass die beim Carcinom nachgewiesenen Hämolysine nicht für dasselbe charakteristisch sind, sondern sich vielleicht dereinst als Lipoidstoffe entpuppen werden. Dass die Bildung aller Isolysine ein rein physiologischer Vorgang sei — eine Ansicht, die u. A. Landsteiner und Leiner (Centralbl. f. Bacter., 38, 1905) vertreten — können wir wenigstens nicht für die „Carcinomhämolysine" gelten lassen, die oft durch ihre äusserst intensive Wirksamkeit und dann, wenn sie auch ohne Complement (cf. oben S. 208) lösen, sofort aus der Reihe der „physiologischen Isolysine" herausfallen. In dieser Richtung wurden einige Versuche angestellt, die sich mit der Frage befassten, ob man dieselben Reihen resistenter oder nicht resistenter Blutkörper, wie sie durch hämolytische Seren gebildet wurden, auch durch Einwirkung chemisch definirter Körper erhalten kann. In den Versuchen Tabelle VIII, Tabelle X, Versuch No. 134, 361, 355 ist gezeigt, dass die Empfindlichkeit von verschiedenen Menschen stammender Blutkörper gegenüber hämolytisch wirksamen chemisch definirten Stoffen (Natrium oleat. resp. Oelsäure und Saponin) absolut nicht die gleiche ist, sondern in weiten Grenzen schwankt, im Gegensatz zu den bei den verschiedenen Krankheitszuständen aufgefundenen hämolytischen Serumstoffen. Ihnen gegenüber verhalten sich von verschiedenen Menschen stammende Blutkörper fast stets gleich, d. h. werden die Blutkörperchen eines Menschen von einem menschlichen hämolytisch wirksamen Serum gelöst, so werden sie in der Regel von allen solchen Seris gelöst. Dass von dieser Regel Ausnahmen vorkommen, lehrt Tabelle V; hier wurden 4 isolytische Sera gegen die Blutkörperchen von 12 verschiedenen Menschen geprüft (3 Normale, 7 Carcinome, 1 Lues, 1 pernic. Anämie). Wie dieser Befund sich mit den vorstehenden unter ein Gesetz bringen lässt, ist vorerst nicht zu sagen. Dass gewisse Regelmässigkeiten in



dem Verhalten von Isolysinen und rothen Blutkörperchen sich gruppenweise nachweisen lassen, glauben wir hinlänglich gezeigt zu haben. Nur können wir bislang die Befunde nicht zwanglos in ein Schema einordnen[1]).

Für Natriumoleat und Oelsäure konnten gleichfalls erhebliche Differenzen der Resistenz gezeigt werden, doch nie gingen diese parallel mit der Fragilität resp. Resistenz der Blutkörper durch die verschiedenen Hämolysine des menschlichen Serums. Auf diesem Wege also konnte ein übereinstimmendes Verhalten einer Reihe von rothen Blutkörpern gegenüber Serumhämolysinen, z. B. Carcinomserum mit chemischen hämolytischen Substanzen (Oelsäure), nicht gezeigt werden. Wir haben besonders deshalb zahlreiche vergleichende Untersuchungen über das Verhalten der rothen Blutkörper gegenüber Serumhämolysinen und Natriumoleat (resp. Oelsäure) gemacht, weil nach den Untersuchungen von Grafe und Römer erhebliche Oelsäuremengen im Mageninhalt Carcinomkranker sich nachweisen lassen. (Wir haben uns davon selbst mit der von genannten Autoren vorgeschlagenen Bestimmung der Hübl'schen Jodzahl überzeugt, halten die Methode aber zu umständlich, als dass wir sie für klinische Zwecke empfehlen könnten.) Wir vermutheten, dass vielleicht vermehrte Mengen Natriumoleat resp. Oelsäure durch Rückresorption von der Magenwand aus in den Kreislauf gelangen und hier ihre hämolytische Wirksamkeit entfalten können. Da nun gerade Carcinomblutkörper nach unseren Untersuchungen von Carcinomseren im Allgemeinen nicht gelöst werden, sich also ihnen gegenüber resistent zeigen, hätte, wenn das hämolytisch wirksame Princip wirklich die Oelsäure gewesen wäre, man eine relative Resistenz der rothen Blutkörper Carcinomkranker auch der Oelsäure gegenüber erwarten dürfen. Aus den Tabellen geht hervor, dass das nicht der Fall ist. Dass diese Serumhämolysine sich, soweit untersucht, in vielen Fällen wie complexe Hämolysine verhielten, brauchte von vornherein nicht gegen die eben erwähnte Vermuthung zu sprechen, da nach Versuchen von v. Liebermann und Noguchi die Seifen ein den complexen Hämolysinen ähnliches Verhalten zeigen können. Gewisse Analogien zu der Seifenhämolyse bestehen auch insofern, als man unter bestimmten Bedingungen durch Zusatz von nicht hämolytischen Seris zu hämolytischen das Eintreten der Hämolyse verhindern kann. Von Liebermann und Noguchi könnten ein Gleiches bei Combination von hämolytisch wirksamen Seifenverdünnungen mit Seris zeigen.

Bei dieser Gelegenheit sei auf einige Eigenschaften der von uns untersuchten hämolytischen Sera hingewiesen, die bislang nur als zufällige Beobachtung bewerthet werden können, da Gesetzmässigkeiten sich hier erst an grösserem Material und zahlreichen Einzeluntersuchungen ableiten lassen.

I. Von den untersuchten hämolytischen Carcinomseren konnten wir 4[2])

---

1) Lange nach Abschluss dieser Arbeit kam uns die Arbeit von Grafe und Graham „Untersuchungen über Isolyse" zu Gesicht (Münchener med. Wochenschr., No. 43, 1911). Die Autoren, deren Resultate in vielen Punkten mit den unseren übereinstimmen, ordneten ihre Befunde in ein Zweigruppenschema ein (in Anlehnung an das Verfahren von v. Dungern und Hirschfeld bei den Isoagglutininen).

2) Anmerkung bei der Correctur: Die Vorsicht, die completirenden Sera auf Hemmungskörper zu untersuchen, wie Grafe und Graham (l. c.) es thaten, haben wir **nicht** geübt. Unsere Zahl ist deshalb zu niedrig.



durch $^1/_2$ stündiges Erhitzen auf 56° inactiviren, durch späteren Zusatz sowohl von 0,1 ccm Menschen- als auch Meerschweinblut reactiviren. In anderen Fällen konnten wir aber auch bei sicherer Abwesenheit von Complement eine gute starke hämolytische Kraft des Serums demonstriren, so war z. B. ein Serum noch 3 Wochen nach Entnahme gut hämolytisch wirksam, während es andere hämolytische Systeme nicht zu completiren vermochte. In 2 Fällen verlor sofort post mortem noch körperwarm entnommenes Blut seine hämolytischen Fähigkeiten, ohne dass sich dafür eine Erklärung finden liess.

II. Combinationen hämolytisch wirksamer und unwirksamer Sera und hämolytisch wirksamer untereinander gaben verschiedene Resultate, meist aber in dem Sinne, dass bei Combination zweier hämolytisch wirksamer Sera eine Additionswirkung zu Stande kommt, während die Gegenwart unwirksamer Sera die hämolytische Kraft wirksamer Sera erheblich zu beeinträchtigen resp. aufzuheben im Stande ist (Tab. VI).

III. Bringt man das Blutkörperserumgemisch (empfindliche Blutkörper + stark wirksamem Serum) zunächst für eine halbe Stunde bei 0° und sodann bei 37°, bleibt die hämolytische Wirkung oft aus, oder wird erheblich geschwächt (Tab. VII)[1]).

IV. Alkoholischer Extract aus hämolytisch wirksamen Sera zeigten in wenigen Versuchen keine höhere als die durch Alkohol allein bedingte hämolytische Wirkung.

Wenn nun auch in vorstehenden Untersuchungsreihen für die chemische Natur der im menschlichen Serum vorkommenden Hämolysine bisher Anhaltspunkte nicht gewonnen werden konnten, so ist das gleichmässige Verhalten ganzer Reihen verschiedener rother Blutkörper von verschiedenen Kranken stammenden hämolytischen Seren gegenüber festgestellt. Damit aber fällt das exceptionelle, das anfangs das Auftreten von Hämolysinen bei Carcinom zu bedeuten schien, fort. Das gerade bei den Fällen, wo die Anämie am grössten, oft auch die hämolytische Kraft des Serums die intensivste, und die Resistenz der Blutkörperchen gegenüber den eigenen und anderen Carcinomhämolysinen eine absolute war (Tab. No. II), ist eine Thatsache, die wir gleichfalls nicht in dem Sinne deuten möchten, dass nach einem primären Blutzerfall auf autoimmunisatorischem Wege Lysine erzeugt worden seien, sondern wir glauben, dass neben anderen unwirksamen Zerfallsproducten des Carcinoms auch solche hämolytischer Natur frei werden, vielleicht unter Mitwirkung normaler Weise im Körper vorhandener Fermente. Dass intestinale Carcinome hämolytisch am wirksamsten sind, lässt sich mit dieser Annahme gut vereinen, denn erstens liegen im Intestinum die Resorptionsbedingungen am günstigsten und dann sind dort verdauende Fermente am reichlichsten und wirksamsten vertreten.

Wir glauben nun zur Erklärung dieses Verhaltens gewisse Anhaltspunkte gefunden zu haben, aus Resultaten, die uns die Bestimmung des colloidalen Stickstoffes im Harn Krebskranker lieferte

1) Diese Thatsache warnt uns davor, alle Hemmungsvorgänge durch fremde Sera stets auf in ihnen enthaltene specifische Antiisoamboceptoren zu beziehen.



[nach Salkowski (32)]. Wir fanden nämlich gerade für die hämolytisch wirksamsten Magencarcinome die höchsten Colloidalstickstoffzahlen im Harn (Tab. XI). Wir haben diesem Befunde die Deutung gegeben, dass höhere proteolytische Eiweissabbauproducte von der Umgebung des Carcinorms aus, ohne den Darm zu passiren, direct in den Kreislauf resorbirt werden und zum Theil in den Urin übergehen (Analogien dafür bieten die hohen Colloidalstickstoffzahlen, die Stefano Manzini im Harn von Pneumonikern im Lösungsstadium fand). Eine andere Erklärungsmöglichkeit wäre die, dass die nachgewiesenen hämolytischen Körper selbst fermentative Eigenschaften hätten, deren Wirksamwerden dann die erwähnten Ausscheidungen theilweise parenteral abgebauten Eiweisses zur Folge hätten (eben die Polypeptide). Versuche darüber, ob dies Verhalten sich auch bei nicht krebskranken Hämolysinämikern feststellen lässt, sind im Gange.

Wir haben diesen Fragen auch biologisch näher zu kommen versucht; seitdem durch die neuere Anaphylaxieforschung wieder mit besonderem Nachdruck auf die enorme Giftigkeit höherer Eiweissspaltproducte hingewiesen wurde, schien uns der Versuch gerechtfertigt, die Sera Carcinomkranker auf eine erhöhte primäre Toxicität im Thierversuch zu prüfen. Wir gingen dabei in einer ersten Reihe von Untersuchungen so vor, dass wir Meerschweinchen actives Menschenserum in Dosen von 1—2 ccm in die Vena jugularis injicirten. Wir konnten dabei sehr oft mit Seren, die von den verschiedensten Kranken stammten, einen acuten anaphylaktischen Tod auslösen, mit allen dafür als charakteristisch beschriebenen Symptomen. Wir haben im Ganzen in der angegebenen Weise 85 Thiere gespritzt. Davon starben in der ersten Viertelstunde 12 Thiere unter anaphylaktischen Zeichen. Von 9 mit Carcinomseren gespritzten, hämolytischen und nicht hämolytischen, erkrankten 2 unter anaphylaktischen Erscheinungen, erholten sich aber bald wieder. Als Beispiel mögen folgende Wiedergaben aus unseren Protokollen dienen. (Prot. No. 73, 75, 85, 86).

Diagnose: Diphtherie.

Vers.-Datum	Versuchs-No.	M.-S.-Gewicht in kg	Name d. Pat.	Alter	Injections-menge	Injections-modus	Zeit	Temperatur	Bemerkungen	Sectionsbefund
25. 4.	73	0,200	B.	87	1 ccm	Intravenös Vena jug.	10 Uhr 15 Min.	35,5	Nach Freilegung d. Vene.	Lungen m. starken punkt- u. flächenförmigen subpleuralen Blutungen. Von der Schnittfläche quillt spontan reichlich ödematöse Flüssigkeit. Schnittfläche lässt neben gering. Emphysem auch geringe Blutungen erkennen. Keine Injectionen d. inneren Organe. Uebrige Section ohne Besonderheiten.
							10 „ 20 „	35,2	Nach der Injection.	
							10 „ 22 „	35,1	156 Athemz., gleichmäss.	
							10 „ 24 „	—	Athmung wird unregelmässig, Thier taumelt, liegt auf der Seite, Sprungkrämpfe angedeutet. Athmung ganz selten, terminal.	
							10 „ 25 „	—	Ganz vereinzelte Athemz.	
							10 „ 26 „	—	Todt. Es quillt blutige Flüssigk. a. d. Nüstern.	
							10 „ 27 „	—	Das Herz schlägt noch.	
							10 „ 31 „	—	Flimmern des Vorhofs.	



Versuchs-Dat.	Versuchs-No.	S.-M.-Gewicht in Kilogramm	Name d. Pat.	Alter	Injections-menge	Injections-modus	Zeit	Temperatur	Bemerkungen	Sectionsbefund
26. 4.	75	0,205	K.	47	0,5 ccm	Intravenös Vena jug.	4 Uhr 35 Min.	34,5	Nach Freilegung d. Vene.	Lungen mässig gedunsen. Von der Schnittfläche quillt schaumige blutige Flüssigkeit. Starkes Lungenödem. Mässiges Emphysem. Nebennieren frei.
							4 „ 41 „	33,1	Nach der Injection. Thier schreit und wehrt sich beim Losschneiden.	
							4 „ 43 „	—	Tier liegt auf der Seite, spärliche tiefe Athemz.	
							4 „ 44 „	33,1	Terminale Athemzüge.	
							4 „ 45 „	—	Todt.	
							4 „ 46 „	—	Herz schlägt noch.	
									Diagnose: Carcinoma ventriculi.	
2. 8.	81	0,350	S.	—	1 ccm	Intravenös Vena jug.	8 Uhr 42 Min.	37,0	Nach Freilegung d. Vene.	
							8 „ 45 „	36,8	Nach der Injection.	
							8 „ 47 „	—	Thier hat Zuckungen.	
							8 „ 50 „	—	Thier liegt auf der Seite.	
							8 „ 60 „	—	Hat sich wieder erholt.	
							5 „ 30 „	37,5	Thier völlig munter.	
2. 8.	82	0,335	B.	—	1 ccm	Intravenös Vena jug.	10 Uhr 35 Min.	35,8	Nach Freilegung d. Vene.	
							10 „ 37 „	35,0	Nach der Injection.	
							10 „ 45 „	34,8	Thier hat Sprungkrämpfe und liegt auf der Seite, Athmung sehr unregelmässig.	
							10 „ 47 „	35,8	Thier liegt auf der Seite, verlangsamte und vertiefte Athmung.	
							11 „ 5 „	—	Thier hat sich erholt.	
							5 „ 40 „	—	Thier völlig munter.	

In diesen Versuchen gelang es uns bisher nicht, eine erhöhte Giftigkeit der Sera gewisser Krankheitsgruppen nachzuweisen, für isolytische Sera speciell für Carcinomsera konnte ein abweichendes Verhalten nach irgend einer Richtung nicht festgestellt werden.

Wir hatten in erster Linie bei den im zweiten Theil unserer Arbeit mitgetheilten Untersuchungen im Auge, über die Natur der im Serum Krebskranker auftretenden hämolytischen Stoffe Aufschluss zu erhalten. Die klinische Verwerthbarkeit der hämolytischen Reactionen hatten für uns erst secundäres Interesse. Wir glauben, dass diese nach den Befunden anderer Autoren und unserer eigenen eine sehr bedingte ist. Die hämolytischen Versuche gegenüber artfremden Blutkörpern [Kelling (16)] gaben wir bald wieder auf, da, wie von Dungern besonders hervorgehoben hat, die individuellen Schwankungen des Serums im Gehalt seiner natürlichen Hämolysine eben so grosse sind schon beim normalen Menschen, wie diejenigen, welche nach Kelling's Untersuchungen für maligne Geschwülste charakteristisch sein sollen, Wiederoe (17) findet nach der Kelling'schen Methode 64 pCt. positive Fälle und von 25 nicht an Carcinom und Sarkom leidenden Patienten 22 negative. Rosenbaum (18) glaubt in der Kelling'schen Methode ein Hülfsmittel für die Krebsdiagnose sehen zu dürfen, während Fischel (19) sich ablehnend

verhält. Crile (20) war der erste, der sich mit dem Studium der Isohämolysine im Serum Krebskranker befasste, er fand nach der von ihm angebenen Methode bei 66 Fällen von malignen Tumoren 33 mal Isolysine. Richartz (21) fand im Blut von Carcinomatösen und Tuberculösen in 48 bezw. 52 pCt. aller Fälle Isolysine. Er glaubt, dass für manche Abdominalcarcinome das Auftreten von Isolysinen einen diagnostischen Hinweis abgeben könne. Zu einem ähnlichen Resultat kommen M. Weinberg und M. Mello (22); dagegen glaubt G. Bertone, dass der hämolytischen Reaction in der Diagnostik der bösartigen Geschwülste kein praktischer Werth zukommt.

Nach unsern eigenen Untersuchungen können wir nur soviel behaupten, dass unter Ausschluss von Lues und Tuberculose der Nachweis eines kräftigen Isolysins bei gleichzeitig bestehender hochgradiger Anämie und bei absoluter Resistenz der Blutkörper des untersuchten Falles gegenüber anderen Carcinom-Hämolysinen für die Diagnose „Carcinom" ins Gewicht fällt, das Fehlen dieser serologischen Zeichen Anlass geben kann, eine Diagnose auf Carcinom zu revidiren. Wir haben unter Berücksichtigung dieser serologischen Factoren mehrmals gegen die rein klinische Diagnose Recht behalten, insofern, als ein angenommenes Carcinom des Magens, wie die Obduction in vivo lehrte, nicht bestand. Ein Fall davon war eine perniciöse Anämie mit allen klinischen Zeichen des occulten Magencarcinoms und hochgradiger Anämie aber ohne Isolysine. Gerade bei Magencarcinom mit hochgradiger Anämie ist das Auftreten von Isolysinen im Blutserum wie Tabelle II lehrt, ein ziemlich constantes. Doch kommt nach dem Gesagten in diagnostischer Beziehung bei der Umständlichkeit der Methode und der grossen Zahl der nothwendigen Controlen der Nachweis von Isolysinen klinisch diagnostisch wohl kaum in Frage. Damit wird aber die biologische Bedeutung dieser Befunde keineswegs berührt. Es bleibt weiterhin die Frage offen, ob diese Isolysine mit dem Krebsproblem an sich etwas zu thun haben, welche Bedingungsn ihr Auftreten begünstigen oder verhindern, ob sie Reactionsproducte des Körpers des Krebsträgers darstellen oder als Zerfallsproducte von Carcinomgewebe aufzufassen sind, die durch Resorption in die Blutbahn gelangend im Serum nachweisbar werden.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass nach unseren vorwiegend aus klinischen Erwägungen angestellten Untersuchungen, der Körper nur äusserst selten durch von in ihm erzeugte hämolytisch wirksame Substanzen seinen Bestand an Blutkörpern schädigt. Mit Ausnahme der zwei Eingangs erwähnten Fälle waren stets nur Iso- nicht Autolysine gefunden worden.



Literaturverzeichniss.

1. Noguchi, Biochemische Zeitschr. 1907. Bd. 6. S. 327.
2. Tarrasewitz, Annales de l'institut Pasteur. 1902. 16.
3. Friedemann, Deutsche med. Wochenschr. 1907. S. 595.
4. Külbs, Arch. f. exp. Pathologie u. Pharm. 1907. Bd. 55.
5. Bloch, Biochemische Zeitschr. 1908. Bd. 9. S. 498.
6. Grafe und Römer, Arch. f. klin. Med. 1909. Bd. 96. S. 397.
7. Dieselben, Ebenda. 1908. Bd. 93/94.
8. Berger und Tsuchiya, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1909. Bd. 96. S. 252.
9. Donath und Landsteiner, Münch. med. Wochenschr. 1904.
10. Dieselben, Zeitschr. f. klin. Med. 1906. Bd. 58. S. 172.
11. von Dungern und Hirschfeld, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Bd. 8. S. 566.
12. Meyer und Emmerich, Arch. f. klin. Med. Bd. 96. S. 286.
13. Mora, Noda und Benjamin, Münch. med. Wochenschr. 1909. No. 11.
14. Grafe und Leo Müller, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. 59.
15. Blasi, Dante de, Real. Acc. med. di Roma. 1908.
16. Kelling, Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 6. S. 315.
17. Wideroe, Norsk Magaz. for Lägevidenskaben. 1908. S. 118.
18. Rosenbaum, Münch. med. Wochenschr. 1908. No. 9. S. 443.
19. Fischel, Berl. klin. Wochenschr. 1908. No. 18. S. 882.
20. Crile, Journ. Am. Med. Assoc. Vol. 51. p. 138.
21. Richards, Deutsche med. Wochenschr. 1909. No. 31. S. 1340.
22. Weinberg und Mello, C. R. de la Soc. de Biol. T. 67. p. 434, 441.
23. Faust und Talquist, Zeitschr. f. klin. Med. 1907. Bd. 61 u. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 1907. Bd. 57. S. 367.
24. Ehrlich, Berl. klin. Wochenschr. 1900. No. 21.
25. Moss, Fol. serol. 1910. Bd. 5. H. 3.
26. Steyskal, K., Wien. klin. Wochenschr. 1910. No. 19. S. 161 u. No. 49. S. 1701.
27. Guillain, Larosche, C. R. de la Soc. biol. T. CXIII. p. 246.
28. Tschernogubou, Deutsche med. Wochenschr. 1909. No. 15.
29. Noguchi, Münch. med. Wochenschr. 1909. No. 10.
30. Salkowski, Berliner klin. Wochenschr. 1905. S. 1580, 1618 und 1910. S. 533, 1746, 2297.
31. A. Schminke und F. Flury, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 64.

Anhang.

Tabelle I.

Auf Hämolysine gegenüber Menschenblutkörperchen untersuchte Fälle.

Diagnose	Zahl der Fälle	Hämolytisch		Nicht hämolytisch	In Procenten der Gesammtzahl
		stark	schwach		
Carcinom	43	16	5	30	48,8
Lues (Nur solche mit +++ pos. Wassermann)	182	11	4	167	8,33
Tuberculose	25	4	3	9	28,5
Progressive Anämie	3	3	—	—	(100,0)
Varia	69	10	6	53	23,2



Tabelle II.

Patient	Diagnose		Hämolysine	Resistenz Grad	Hämoglobin in Procenten
Wk. . . .	Carcinoma ventriculi	S.	+++	0	20
Js.	do. do.	S.	+++	0	36
Bz.	do. do.	K.	+++	0	31
Stb. . . .	do. do.	K.	+++	0	30
Pl.	do. do.	S.	++/+	0	41
Wb. . , .	do. do.	S.	+++/++	0	19
Ml.	do. do.	S.	+++	0	
Dep. . . .	do. do.	S.	0	0	65
Tm. . . .	do. do.	K.	0	++	
Ld. . . .	do. do.	K.?	+++	+++	
Kft. . . .	do. do.	K.	0	0	
Msch. . .	do. do.	K.	0	+++	
Hm. . . .	do. do.	K.	0	+++	
Wg w. . .	do. do.	S.	0	+++	
Bir. . . .	do. do.	K.	+++	0	30
Rose . . .	do. do. ?	K.	+++	0	
Schm. . .	Carcinoma pylori	K.	++/+	++	100
Tm. . . .	do. do.	K.	++	0	
Pf.	do. do.	K.	0	0	
Schz. . .	do. do.	K.	0		55
Egk. . . .	do. do.	S.	0	0	
Um. . . .	Carcinoma oesophagi	S.	0/+	++	
H. II. . .	do. do.	K.	0	+++	
Nsp. . . .	do. do.	S.	+	0	
Stb. . . .	do. do.	K.	0	+++	
Dbl. . . .	Carcinom des Netzes	S.	0	0	27
Jg.	Carcinom der Gallenblase	S.	0	0	
Wtff. . .	do. do.	S.	0	0	
Fz.	Carcinoma recti	S.	0	0	—
Ulr. . . .	do. do.	K.	0	+++	80
Chst. . .	Carcinoma uteri	K.	++	0	—
Fbs. . . .	do. do.	K.	0	+++	—
Fr.	do. do.	K.	—	+++	50
Gt. . . .	do. do.	K.	—	+++	31
Bthk. . .	do. do.	K.	+++	0	25
B.	Carcinoma mammae	S.	+	0	—
Wg. . . .	do. do.	K.	—	++	80
Ols. . . .	Carcinoma mammae	K.	—	+++	75
Psb. . . .	Carcinoma prostatae	K.	—	+++	—
Blk. . . .	Carcinoma peritonei	K.	0	—	80
Rtf. . . .	Carcinoma vaginae	K.	0	0	80
Dsb. . . .	do. do.	K.	0	0	80
Hess. . .	Carcinoma cardiae	S.	0/+	0	75
Rh. . . .	Carcinoma oesophagi	S.	—	+++	100

Bezeichnung der Abkürzungen:

K. = Diagnose, durch klinische Untersuchung festgestellt.
S. = Diagnose, durch die Section festgestellt.
+++ = stark lösend in Rubrik 3.
+++ = stark gelöst in Rubrik 4.
0 = nicht lösend in Rubrik 3.
0 = nicht gelöst (= resistent) in Rubrik 4.



Tabelle III.

Resistenz der rothen Blutkörperchen Carcinomkranker gegen hämolytische Carcinomsera.

Versuch No. 144.

5 proc. Blutkörperaufschwemmung der Patienten (je 1,0 ccm)	Diagnose	Hämolytisches Carcinomserum A	Nach 1 Stunde bei 37 °
Jo.	Carcinom	0,6	0
Her.	Purp. haem.	0,6	+
Höpf.	Lumbago	0,6	++
Möll.	Carcinom	0,6	0
Tied.	Carcinom	0,6	0

Versuch No. 145.

5 proc. Blutkörperaufschwemmung der Patienten (je 1,0 ccm)	Diagnose	Hämolytisches Carcinomserum B	Nach 1 Stunde bei 37 °
Jo.	Carcinom	1,0	0
Her.	Purp. haem.	1,0	+
Höpf.	Lumbago	1,0	—
Möll.	Carcinom	1,0	0
Tied.	Carcinom	1,0	0

Versuch No. 214.

5 proc. Blutkörperaufschwemmung der Patienten (je 1,0 ccm)	Diagnose	Hämolytisches Carcinomserum	Nach 1 Stunde bei 37 °
Her.	Purp. haem.	1,0	++
Tied.	Carcinom	1,0	0
Ab.	Leukämie	1.0	+++
Mull.	Carcinom	1,0	0
Alt.	Morbilli.	1,0	+
Sch.	Lues	1,0	+
Ber.	Lues	1,0	++

Versuch No. 229.

5 proc. Blutkörperaufschwemmung der Patienten (je 1,0 ccm)	Diagnose	Hämolytisches Carcinomserum	Nach 1 Stunde bei 37 °
Sg.	Normal	1,0	++
Sch.	Lues	1,0	+
Uhs.	Carcinom	1,0	0
Schr.	Carcinom	1,0	0
St.	Lues	1,0	+
P.	Carcinom	1,0	0
D.	Tabes	1,0	+

Tabelle IV.

Nummer der Columne	Je 1 ccm einer 5 proc. Blutkörperaufschwemmung der Patienten	Diagnose	Versuch No. 237		Versuch No. 242		Versuch No. 243	
			Hämolyt. Serum eines Falles von Carcinoma ventr. (Litz)	Nach 1 Stunde bei 37 °	Hämolyt. Serum eines Falles von Tbc. pulmonalis (Bock)	Nach 1 Stunde bei 37 °	Hämolyt. Serum eines Falles von Lues III (Bucher)	Nach 1 Stunde bei 37 °
1	Nehr.	Lues	1,0	0	1,0	0	1,0	0
2	Sap.	Lues	1,0	0	1,0	0	1.0	0
3	Höf.	Lues	1,0	0	1,0	0	1,0	0
4	K.	Diphtherie	1,0	+++	1,0	+++	1,0	+++
5	Weid.	Lues	1,0	+++	1,0	0	1,0	+?
6	W.	Lues	1,0	+++	1,0	+	1,0	+++
7	Ltg.	Anämie	1,0	0	1,0	0	1,0	+?
8	Kell.	Lues	1,0	+++	1,0	+++	1,0	+++
9	L.	Carc. ventric.	1,0	0	1,0	0	1,0	0
10	Nm.	Lues	1,0	0?	1,0	0	1,0	0
11	Köhl.	Lues	1,0	0?	1,0	0	1,0	0
12	Wilh.	Lues	1,0	++	1,0	0	1,0	0
13	Taut.	Parox. Hämogl.	1,0	0	1,0	0	1,0	0
14	Kr.	Lues	1,0	0	1,0	0	1,0	0
15	Br.	Lues	1,0	0	—	—	1,0	0
16	Schz.	Lues	1,0	+++	1,0	+++	1,0	+++
17	Pck.	Tuberculose	1,0	+	1,0	0	1,0	0
18	Ftz.	Tuberculose	1,0	++	1,0	++	1,0	++
19	Bod.	Tuberculose	1,0	+++	1,0	0	1,0	0

Tabelle V.

Nr. der Columne	Je 1 ccm ein. 5proc. Blutkörperaufschw. der Patienten	Diagnose	Versuch Nr. 498			Versuch Nr. 499			Versuch Nr. 501			Versuch Nr. 504		
			Hämolyt. Serum ein. Falles von Carc.ventr. (Bierau)	Nach 2 Stunden bei 37°	Nach 12 Stunden bei 8°	Hämolyt. Serum ein. Falles v. pernic. Anämie (Baetje)	Nach 2 Stunden bei 37°	Nach 12 Stunden bei 8°	Hämolyt. Serum ein. Falles von Carc. ventriculi (Litz)	Nach 2 Stunden bei 37°	Nach 12 Stunden bei 8°	Hämolyt. Serum ein. Falles von Carc. uteri (Bethke)	Nach 2 Stunden bei 37°	Nach 12 Stunden bei 8°
1	Bier. . . .	Carc. ventr.	1,0	0	0	1,0	+++	+++	1,0	+++	+++	1,0	0	++
2	Baetj. . .	Pern. Anämie	1,0	0	0	1,0	0	0	1,0	0	0	1,0	+	0
3	Schulz . .	Carc. ventr.	1,0	0	0	1,0	+++	+++	1,0	+++	+++	1,0	++,+++	+++
4	Litz . . .	Carc. ventr.	1,0	0	0	1,0	0	0	1,0	0	0	1,0	0	0
5	Gärtn. . .	Carc. uteri	1,0	0	0	1,0	+++	+++	1,0	+++	+++	1,0	0	0
6	Ols. . . .	Carc. mammae	1,0	0	0	1,0	0	0	1,0	+++	+++	1,0	0	0
7	Ralf. . . .	Carc. vaginae	1,0	0	0	1,0	0	0	1,0	0	0	1,0	0	0
8	Frauen .	Carc. uteri	1,0	0	0	1,0	0	0	1,0	0	0	1,0	0	0
9	Wink. . .	Lues III	1,0	0	0	1,0	+++	+++	1,0	+++	+++	1,0	0	0
10	K.	Normal	1,0	0	0	1,0	+++	+++	1,0	+	++	1,0	+++	+++
11	Sch. . . .	Normal	1,0	Sp.	Sp.	1,0	0	0	1,0	0	0	1,0	+++	+++
12	L.	Normal	1,0	+++	+++	1,0	+	++	1,0	+++	+++	1,0	0	0

Tabelle VI.

5 proc. Aufschwemmung von Normal-Blutkörpern je 1 ccm	Hämolytisches Serum von Carcinom I	Hämolytisches Serum von Carcinom II	Na Cl.	Nach 2 Stunden bei 37°
1,0	0,5	0,5	—	+++
1,0	0,5	0,3	0,2	+++
1,0	0,5	0,1	0,4	+++
1,0	—	—	1,5	—

5 proc. Aufschwemmung von Normal-Blutkörpern je 1 ccm	Hämolytisches Serum von Carcinom	Nicht hämolytisches Normalserum	Na Cl.	Nach 2 Stunden bei 37°
1,0	0,5	0,5	—	0
1,0	0,5	0,3	0,2	0
1,0	0,5	0,1	0,4	+
1,0	0,5	—	0,5	+++

Tabelle VII.

Kälteeinwirkung auf die hämolytische Kraft der Sera.

Versuch No. 140.

5 proc. Normal-Blutkörper je 1 ccm (Höpf)	Je 1 ccm Serum des Patienten	Diagnose	Nach 2 Stunden bei 37°	Nach 5 Stunden bei 37°
1,0	Joh.	Carcinoma ventric.	++++	++++
1,0	Schü.	Carcinoma pylori	+++	+++
1,0	Möller	Carcinoma ventric.	++	++
1,0	Tied.	Carcinoma pylori	++	++
1,0	NaCl	—	0	0

Versuch No. 141. (Blutkörper-Serumgemische wie in No. 140, aber vor der Bebreitung ½ Stunde bei 0° gehalten.)

1,0	Joh.	Carcinoma ventric.	+	+
1,0	Schü.	Carcinoma pylori	0	0?
1,0	Möller	Carcinoma ventric.	0	0?
1,0	Tied.	Carcinoma pylori	0	0?
1,0	NaCl	—	0	0



Tabelle VIII.

Je 1 ccm einer 5 proc. Blutkörperaufschwemmung d. Pat.:	Baetj.	Ralf	Nied.	Jürg.	Kiel	Rabe	Wulf	Stobbe	Litz	Schau.
Diagnose	Anäm.	Carc. vagin.	Lues	Tbcul.	Lues	Carc.?	Sepsis	Carc. ventr.	Carc. ventr.	Tbcul.
Versuch No. 396.										
Serum eines Falles von Ca. ventr. (Stobbe) .	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Nach 2 Std. bei 37°	0	0	+++	0	0	+++	+++	0	0	+++
Nach 12 Std. bei 8°	0	0	c	0	0	+++	+++	0	0	+++
Versuch No. 397.										
Serum eines Falles von Anäm. progr. (Baetje)	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Nach 2 Std. bei 37°	0	0	+++	0	0	+++	+++	0	0	+++
Nach 12 Std. bei 8°	0	0	c	0	0	c	c	0	0	c
Versuch No. 393.										
Saponinverd. 1:30000	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Nach 2 Std. bei 37°	0	+++	+++	0	++	0	+++	0	0	+
Nach 12 Std. bei 8°	0	c	c	0	+++	0	c	0	0	++
Versuch No. 395.										
Saponinverd. 1:50000	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Nach 2 Std. bei 37°	0	+++	+++	0	++	0	+++	0	0	+
Nach 12 Std. bei 8°	0	c	c	0	+++	0	c	0	0	++
Versuch No. 386.										
Oelsäureverd. 1:16000	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Nach 2 Std. bei 37°	0	0	++	c	+++	0	0	0	0	++
Nach 12 Std. bei 8°	0	0?	+++	c	+++	0	0?	0	0	++
Versuch No. 387.										
Oelsäureverd. 1:18000	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Nach 2 Std. bei 37°	0	0	++	++	+++	0	0	0	0	++
Nach 12 Std. bei 8°	0	0	+++	c	+++	0	0	0	0	++
Versuch No. 390.										
Natr. ol. Verd. 1:6000	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Nach 2 Std. bei 37°	0	0	+++	c	++	0	0	0?	0	++
Nach 12 Std. bei 8°	0?	0	c	c	+++	0	0	0?	0	c
Versuch No. 391.										
Natr. ol. Verd. 1:8000	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Nach 2 Std. bei 37°	0	0	+++	+++	Sp.	0	0	0	0	++
Nach 12 Std. bei 8°	0	0	c	+++	Sp.	0	0	0	0	c



Tabelle IX.

No. der Columne	Je 1 ccm einer 5 proc. Blutkörperaufschwemm. der Patienten	Diagnose	Versuch No. 304			Versuch No. 315			Versuch No. 317			Versuch No. 316			Versuch No. 318		
			Hämolyt. Serum ein. Falles von schwerer Scarlatina (Lohmann)	Nach 2 Stunden bei 37°	Nach 12 Stunden bei 8°	Hämolyt. Serum ein. Falles von Tuberculose pulm. (Martini)	Nach 2 Stunden bei 37°	Nach 12 Stunden bei 8°	Hämolyt. Serum ein. Falles von Tuberculose pulm. (Seidler)	Nach 2 Stunden bei 37°	Nach 12 Stunden bei 8°	Hämolyt. Serum eines Falles von Lues III (Cords)	Nach 2 Stunden bei 37°	Nach 12 Stunden bei 8°	Hämolyt. Serum eines Falles von Tuberc. ventr. (Litz)	Nach 2 Stunden bei 37°	Nach 12 Stunden bei 8°
1	Loh.	Scharlach	1,0	0?	+	1,0	+	+	1,0	+	+	1,0	+	+	1,0	+	+
2	Bl.	Tuberculose	1,0	0	0	1,0	0	0	1,0	0	0	1,0	0	0	1,0	0	0
3	Rich.	Tuberc. + Lues	1,0	+	++	1,0	+	+	1,0	+++	+++	1,0	Sp.	Sp.	1,0	++/+++	+++
4	Krst.	Carcinoma ventr.	1,0	0	0	1,0	0	0	1,0	0	0	1,0	0	0	1,0	0	0
5	Mor.	Tuberculose	1,0	+/++	+++	1,0	+	+	1,0	+++	+++	1,0	+/++	++	1,0	++	+++
6	Mar.	Tuberculose	1,0	0	0	1,0	0	0	1,0	0	0	1,0	0	0	1,0	0	0
7	Seidl.	Tuberculose	1,0	0	0	1,0	0	0	1,0	0	0	1,0	0	0	1,0	0	0
8	Frie.	Lues	1,0	0	0	1,0	0	0	1,0	0	0	1,0	0	0	1,0	0	0
9	Cords	Lues	1,0	++/+++	+++	1,0	+	+	1,0	+++	+++	1,0	++	++	1,0	+/++	++
10	Jeus	Paralyse	1,0	0	0	1,0	0	0	1,0	0	0	1,0	0	0	1,0	0	0
11	Nitz	Lues	1,0	Sp.	Sp.	1,0	+?	+?	1,0	+/++	+/++	1,0	++	+++	1,0	++	+++
12	Bobs.	Lues	1,0	Sp.	+	1,0	0	0	1,0	0	0	1,0	0	0	1,0	0	0
13	Köpk.	Tabes	1,0	0	0	1,0	0	0	1,0	0	0	1,0	0	0	1,0	0	0
14	Schulz	Nephritis	1,0	0	0	1,0	0	0	1,0	0	0	1,0	0	0	1,0	0	0



Tabelle X.

Name der Columne	Je 1 ccm einer 5 proc. Blutkörperaufschwemm. der Patienten	Diagnose	Versuch No. 360			Versuch No. 363			Versuch No. 366			Versuch No. 364			Versuch No. 361			Versuch No. 355		
			Hämol. Serum eines Falles von Carc. ventr. (Stobbe)	Nach 2 Stunden bei 37°	Nahh 12 Stunden bei 8°	Hämol. Serum eines Falles von Carc. ventr. (Litz)	Nach 2 Stunden bei 37°	Nach 12 Stunden bei 8°	Hämol. Serum eines Falles von pernic. Anäm. (Baetje)	Nach 2 Stunden bei 37°	Nach 12 Stunden bei 8°	Saponin Verdünnung 1 : 50000	Nach 2 Stunden bei 37°	Nach 12 Stunden bei 8°	Oelsäure-Verdünnung 1 : 15000	Nach 2 Stunden bei 37°	Nach 12 Stunden bei 8°	Natr. oleat. Verdünnung 1 : 90000	Nach 2 Stunden bei 37°	Nach 12 Stunden bei 8°
1	Beut.	Lues	1,0	+	+	1,0	+	+	1,0	++	++	1,0	0	0	1,0	fc	c	1,0	0	0
2	Brüg.	Normal	1,0	++	++	1,0	+	+	1,0	+	+	1,0	0	0	1,0	m	fc	1,0	c	c
3	Röver	Normal	1,0	+/++	+/++	1,0	+	+	1,0	+	+	1,0	0	0	1,0	0	Sp.	1,0	c	c
4	Baetje	Anämie	1,0	0	0	1,0	0	0	1,0	0	0	1,0	+++	+++	1,0	c	c	1,0	0	0
5	Boss.	Normal	1,0	0	0	1,0	0	0	1,0	0	0	1,0	+++	+++	1,0	fc	c	1,0	c	c
6	Stobbe	Carc. ventric.	1,0	0	0	1,0	0	0	1,0	0	0	1,0	0	0	1,0	c	c	1,0	0	0
7	Kirsch	—	1,0	+++	+++	1,0	+	+	1,0	+++	+++	1,0	0	0	1,0	c	c	1,0	0	0
8	And.	Lues	1,0	0	0	1,0	0	0	1,0	0	Sp.	1,0	0	0	1,0	fc	c	1,0	c	c
9	Suhr	Anämie	1,0	0	0	1,0	0	0	1,0	0	0	1,0	+++	+++	1,0	fc	c	1,0	0	0
10	Buck	Lues	1,0	0	0	1,0	0	0	1,0	+++	+++	1,0	0	0	1,0	fc	c	1,0	0	0
11	Nied.	Lues	1,0	++	++	1,0	+	+	1,0	0	0	1,0	0	0	1,0	fc	c	1,0	0	0
12	Litz	Carc. ventric.	1,0	0	0	1.0	0	0	1,0	0	0	1,0	0	0	1,0	Sp.	Sp.	1,0	0	0
13	Schirm	Lues	1,0	0	0	1,0	0	0	1,0	0	0	1,0	0	Sp.	1,0	fc	c	1,0	0	0
14	Pet.	Paralyse	1,0	++	++	1,0	+	+	1,0	++	+++	1,0	0	Sp.	1,0	fc	c	1,0	0/+	+
15	Munk	Paralyse	1,0	+++	+++	1,0	+	+	1.0	++	++	1,0	0	Sp.	1,0	fc	c	1.0	c	c
16	Kauz	Paralyse	1,0	++	++	1,0	+	+	1,0	++/+++	+++	1,0	0	0	1,0	Sp.	Sp.	1,0	0	0
17	Diesb.	Carc. vaginae	1,0	0	0	1,0	0	0	1,0	0	0	1,0	0	0	1,0	0	0	1,0	0	0
18	Reus.	Lues	1,0	0	0	1,0	0	0	1,0	0	0	1,0	0	0	1,0	0	0	1,0	0	0
19	Ralf	Carc. vaginae	1,0	0	0	1,0	0	0	1,0	+/++	+++	1,0	0	0	1,0	fc	c	1,0	0	0
20	Bald.	Lues	1,0	0	0	1,0	0	0	1,0	0	0	1,0	0	0	1,0	m	fc	1,0	0	0
21	Herm.	Lues	1,0	0	0	1,0	0	0	1,0	0	0	1,0	0	0	1,0	fc	fc	1,0	0	0
22	Schütz.	Lues	1,0	0	0	1,0	0	0	1,0	0	0	1,0	0	0	1,0	0	0	1.0	0	0
23	Schm.	Lues	1,0	Sp.	Sp.	1,0	0	0	1,0	+/++	++	1,0	0	0	1,0	0	0	1,0	0	0

Tabelle XI.

Untersuchungstage	Name	Diagnose	Serologisches Verhalten	Gesammt-N.	Kolloidal-N.	Koll.-N in %. Ges.-N.	Bemerkungen
I. Tag	Litz	Carcin. ventriculi	**Stark wirksam. Isolysin**	11,17	1,02	**9,20**	
II. Tag				12,85	1,08	**8,40**	
III. Tag				14,42	1,31	**9,10**	
I. Tag	Ohlsen	Carcin. mamme	Kein Isolysin	10,28	0,17	1,6	
II. Tag				10,76	0,29	2,7	
III. Tag				9,88	0,35	3,6	
I. Tag	Ralf	Carcin. vaginae	Kein Isolysin	6,83	0,21	3,2	
I. Tag	Frauen	Carcin. uteri	Kein Isolysin	2,53	0,19	7,7	hochgrad. Kachexie
II. Tag				2,78*	0,09	3,3	
I. Tag	Bierau	Carcin. ventriculi	**Stark wirksam. Isolysin**	5,73	0,68	**11,9**	
II. Tag				5,90	0,75	**12,6**	
III. Tag				5,18	0,33	6,3	
IV. Tag				6,03	0,32	5,2	
I. Tag	Schultz	Carcin. pylori	Kein Isolysin	5,39	0,16	3,0	
II. Tag				5,55	0,20	3,8	
III. Tag				5,52	0,28	5,2	
I. Tag	Niedermeier	Carcin. ventriculi Lues III	Kein Isolysin	5,80	0,31	5,3	
II. Tag				4,47	0,28	6,3	

* Die sehr niedrigen Gesammt-N.-Werthe sind dadurch bedingt, dass Urin verloren ging.

Anmerkung: Sämmtliche untersuchten Fälle wurden an 6 Tagen nur mit Eiern, Weissbrot, Butter und Milch ernährt. Erst vom 4. Tage ab wurden die Bestimmungen durchgeführt.

XIV.

Aus der medicinischen Universitätspoliklinik in Halle a. S.

Das Verhalten der Blutcirculation und des Stoffwechsels beim gesunden Menschen unter dem Einfluss verschieden temperirter Bäder.

Von

F. Schapals.

Das alte und wichtige Problem der Kreislaufwirkung kalter und warmer Bäder ist in der letzten Zeit mit neuen Methoden von mehreren Seiten einer Neubearbeitung unterzogen worden. Mit Hülfe der Blutdruckmessung, der Plethysmographie und der Tachographie in verschieden combinirter Anwendung, ist das Verhalten des peripheren Kreislaufs zweifellos aufgehellt worden, und auch für den Menschen das Dastre-Morat'sche Gesetz von der antagonistischen Reaction der Gefässe der Haut und der inneren Organe bewiesen worden [O. Müller (1)]. Dagegen besteht keineswegs Sicherheit in der Frage nach dem Verhalten des centralen Motors der Circulation, des Herzens. Während O. Müller aus der Analyse der von ihm am gesunden Menschen aufgenommenen Tachogramme schliesst, dass im heissen Bad das Schlagvolumen des Herzens vergrössert, im kalten Bad verkleinert sei, findet F. Kraus mit Hülfe der von Plesch (2) zur Bestimmung des Schlagvolumens angegebenen Methode das umgekehrte Verhalten, und auch Bornstein (3) berichtet über Versuche mit seiner eigenen Methode, die die Resultate von Kraus bestätigen. O. Müller schreibt es der fehlerhaften Plesch'schen Methode zu, dass Kraus zu entgegengesetzten Resultaten gekommen ist, ohne allerdings zu beweisen, dass das von ihm angewandte Verfahren sichere Rückschlüsse auf das Verhalten des Herzens gestattet. Vielmehr ist nach den neuesten Ausführungen von v. Kries (4) selbst und von Christen (5) sicher, dass das Tachogramm keine Rückschlüsse auf das Puls- oder Schlagvolumen des Herzens gestattet. Wenn ausserdem Otfried Müller aus der Steigerung des Blutdrucks trotz der enormen Gefässerweiterung nicht nur auf ein schnelleres, sondern auch auf ein ausgiebigeres Schöpfen des Herzens schliesst, so ist darauf zu erwidern, dass durch das Sinken des Tonus der Hautgefässe der Widerstand der Gefässbahn, der mit der Herzenergie zusammen den Blutdruck bedingt, durchaus nicht im allgemeinen verringert zu sein braucht. Durch die Darmplethysmographie hat Müller selbst die Richtigkeit des Satzes vom Antagonismus der Gefässe



der äusseren Haut und der inneren Organe erbracht. Je mehr sich die Gefässe der äusseren Haut erweitern, desto stärker contrahiren sich die der inneren Organe, namentlich die vom Splanchnicus versorgten Gefässgebiete. Durch diese Regulationsvorrichtungen braucht der Widerstand in der Gefässbahn nicht nur nicht geringer zu werden, sondern kann sogar gesteigert sein, was um so mehr der Fall sein wird, je heisser das Bad ist und je mehr sich die Hautgefässe erweitert haben. Die enorme Gefässerweiterung in der Peripherie bewirkt bei anfänglicher Beschleunigung eine Verlangsamung des Blutstromes. Unter diesen Umständen wird in der Zeiteinheit nicht so viel Blut zum Herzen zurückströmen wie es unter normalen Verhältnissen der Fall ist. Das Herz wirft diejenige Blutmenge aus, die es erhalten kann, und um überhaupt die Circulation aufrecht erhalten zu können, muss die Schlagfolge beschleunigt werden. Schliesslich hat auch diese Compensationsvorrichtung ihre Grenze; dauert das Bad zu lange, so wird der Tonus der inneren Gefässe ebenfalls sinken, und ein Collaps ist unvermeidlich.

Auch das Verhalten des Herzens im Röntgenbild nach einem kalten oder heissen Bade, auf welches wir noch später zurückkommen werden, ist für uns eine wichtige Stütze dafür, dass die Anschauungen O. Müller's über das Schlagvolumen nicht richtig sein können. Insofern ist der Einwand Müller's gegen Versuchsresultate, die mit Plesch'scher Methode gewonnen sind, nicht zutreffend; allerdings sind bei diesem Verfahren ebenfalls nicht geringe Fehlerquellen vorhanden, auf die wir noch eingehen werden, nachdem wir die Methode kurz geschildert haben.

Die Methode von Plesch zur Bestimmung des Minuten- resp. Schlagvolumens folgt einem Gedankengang von Quinquaud und Gréhant, der darauf beruht, aus dem Gasgehalte des Blutes vom rechten und linken Herzen und dem Minuten-Sauerstoffverbrauch das Minuten- und bei bekannter Pulszahl das Schlagvolumen zu berechnen. Bei Thieren wurde dieses Prinzip von Zuntz und Hagemann verwerthet. Loewy und v. Schrötter (6) übertrugen es auf den Menschen. Da aber beim Menschen bis dahin eine unblutige Methode zur Bestimmung des Gasgehaltes des venösen Blutes nicht bekannt war, versuchten die genannten Autoren aus den alveolären Gasspannungen den Gasgehalt des venösen Blutes zu berechnen. Durch einen Tamponkatheter wurde ein Theil der Lunge abgesperrt; die im abgesperrten Theil befindliche Luft wurde mittels einer Spritze aspirirt und dann analysirt. Da das Einlegen eines Tamponkatheters ziemlich unnatürliche Verhältnisse schafft, und bei vielen Patienten schwer, bei manchen überhaupt nicht möglich ist, war es ein Fortschritt, als Plesch die Doppelsackeinrichtung zur Bestimmung der alveolären Spannung des Venenblutes und damit des Gasgehaltes selbst angab. Er ging von dem Gedanken aus, dass, wenn es möglich wäre, die alveoläre Sauerstoff- und Kohlensäurespannung oder anders ausgedrückt, die Spannung derjenigen Luft, welche mit den Gasen des rechten Herzens Gleichgewicht hält, zu bestimmen, mit grosser Genauigkeit auf den Gasgehalt des venösen Blutes geschlossen werden könnte. Die von ihm construirte Doppelsackeinrichtung wurde durch ein Mundstück mit dem Respirationstractus verbunden, sodass sie mit demselben

ein geschlossenes System bildet. Die Respirationsbewegungen der Versuchsperson dienen dann lediglich dazu, dass sich das Gasgemenge des Sackes mit den Gasen des Blutes ins Gleichgewicht setzt. Zur Bestimmung der Totalsauerstoffcapacität des Blutes (= O_2-Gehalt des arteriellen Blutes) gab er seinen Kolbenkeilhämoglobinometer an, der ein schnelles und hinreichend exactes Arbeiten ermöglicht. (Einzelheiten über den Gebrauch der genannten Apparate müssen im Original nachgelesen werden.) Wird der Minutensauerstoffverbrauch nach Zuntz und Geppert bestimmt, so hat man die zur Berechnung des Minutenvolumens notwendigen Zahlen. Plesch fand bei den 4 von ihm untersuchten gesunden Menschen im Mittel ein Minutenvolumen von 4359 ccm, das Schlagvolumen betrug im Durchschnitt 58,74 ccm.

Die Plesch'sche Methode ist von verschiedenen Seiten eingehend kritisirt worden. Zunächst werden die Bedenken erwähnt, welche gegen die Blutgasmethode überhaupt von Bohr und Henriques erhoben worden sind. Die Einwände von Bohr (7) und Henriques gründen sich auf die Anschauung, dass die Lunge nicht passiv beim Gaswechsel betheiligt sei, sondern selbst ein Ort lebhafter Oxydationen sei und speciell für die Verbrennung des Kohlenstoffs grosse Bedeutung habe. Demnach sei es nicht angängig, aus der producirten CO_2-Menge auf das Blutvolumen zu schliessen, das in einer bestimmten Zeit vom Herzen durch die Lunge getrieben würde, da ein Theil der CO_2 in der Lunge selbst entstehen würde. Ein zwingender Beweis für diese Auffassung Bohr's ist bisher nicht erbracht worden; Zuntz und seine Mitarbeiter, ferner Plesch haben im Gegentheil wichtige Bedenken gegen sie vorgebracht. Dass der auf der Bohr'schen Theorie ruhende Einwand gegen die Plesch'sche Bestimmungsmethode zum mindesten für Versuche bei körperlicher Ruhe nicht zutreffend ist, wird auch von Pütter (8), der im übrigen auf Seite von Bohr steht, auf Grund rechnerischer Ueberlegungen zugegeben. Die Methode von Plesch hat aber noch andere bedenkliche Seiten. Zuntz (9) erinnert daran, dass die Dissociationscurve des Sauerstoffhämoglobins, auf welche sich ja die Berechnung des Gasgehaltes im arteriellen und venösen Blute stützt, keinen für alle Menschen constanten Verlauf hat. Versuche von Barcroft und seinen Mitarbeitern haben gezeigt, dass namentlich alle Zustände von Dyspnoe den Verlauf der Curve erheblich modificiren, wahrscheinlich dadurch, dass die Dyspnoe zur Entstehung von organischen Säuren im Blute Anlass giebt. Ebenso hat jede Aenderung des CO_2-Gehaltes des Blutes, wie sie schon durch die forcirte Athmung zu Stande kommt, einen erheblichen Einfluss auf die Dissociationscurve des Oxyhämoglobins.

Zu diesen Einwänden principieller Art gesellen sich noch gewisse technische. Es ist nämlich von wesentlicher Bedeutung, ob die Patienten an die Ventilathmung gewöhnt sind oder nicht. Ferner lässt sich bei der Sackathmung schwer eine Aenderung des Athemtypus vermeiden, welcher den O_2-Gehalt des Venenblutes nicht unbedeutend beeinflusst. Sollen die Resultate brauchbar sein, so muss die Versuchsperson an die ganze Handhabung einigermaassen gewöhnt sein. Unter Beachtung dieser Thatsachen darf man wohl von der Plesch'schen Methode beim Gesunden



richtige Resultate erwarten. In wie weit die Methode unter pathologischen Verhältnissen anwendbar ist, kann zur Zeit noch nicht entschieden werden, da wir mit Sicherheit noch nicht wissen, wie sich die Bedingungen der Gasaufnahme und der Gasabgabe dabei gestalten. Immerhin spricht für die Brauchbarkeit der Methode der Umstand, dass die von Plesch bei Anämien und Herzfehlern gewonnenen Resultate mit denen von Mohr (10), der nach einem ganz anderen Verfahren am Thier arbeitete, im wesentlichen übereinstimmen.

Im Folgenden haben wir uns deshalb ebenfalls der Plesch'schen Methode zur Feststellung des Einflusses indifferenter und differenter Wasserbäder auf die Circulation bedient, wobei uns auch folgende Ueberlegungen geleitet haben. Bei diesem Verfahren haben wir es mit quantitativen Verhältnissen zu thun. Ob die gewonnenen Zahlen uns zu kleine oder zu grosse Werthe angeben, spielt vor der Hand keine allzu grosse Rolle. Gelingt es, im Normalversuch eine gewisse Constanz der Zahlen für das Minuten- und Schlagvolumen zu erreichen, dann muss auch der thermische Factor als stets sich gleich bleibende Grösse in den Zahlen irgend wie zum Ausdruck kommen. Dies kann natürlich nur dann der Fall sein, wenn sich der thermische Factor stärker als alle Fehlerquellen der Methode erweist. Die Versuche wurden zum Theil an mir, zum Theil an einem poliklinischen Patienten gemacht, dem ausser etwas Muskelrheumatismus nichts weiter fehlte, für unsere Zwecke aber insofern geeignet war, als mit ihm schon früher Respirationsversuche angestellt waren. Was Uebung und Gewöhnung bei unserem Verfahren ausmachen, werden wir bei Besprechung der gewonnenen Zahlen deutlich sehen.

Die Versuche gestalteten sich folgendermaassen: Zuerst wurde ein Respirationsversuch gemacht, dann der Puls gezählt, darauf erfolgte die Sackathmung. Zuletzt wurden dem Versuchsindividuum Blut aus dem Finger entnommen und die Totalsauerstoffcapacität mit dem Kolbenkeilhämoglobinometer bestimmt. Gewöhnlich wurde gleich nach Beendigung des Versuches sowohl Exspirationsluft als auch Sackluft in einem von Zuntz-Geppert angegebenen und von Plesch vereinfachten Analysenapparat analysirt. Die Ausrechnung eines solchen Versuches möge an folgendem Beispiel erläutert werden.

Sch. Normalversuch, 69 kg. Die Dauer des Versuches betrug 10 Minuten. In dieser Zeit wurden laut Gasuhr 66,55 Liter geathmet. Auf die Minute berechnet giebt es 5,512 Liter. Der Stand des Thermobarometers war 109,7. Wir reduciren das abgelesene Minutenvolumen auf 0 Grad und 760 mm Hg.

$$100 : 109,7 = x : 5,512\ l;\ x = \frac{100 \,.\, 5,512}{109,7} = 5,019\ l$$

Die Athmungsfrequenz war 12 in der Minute, die Athemtiefe betrug demnach 5,029 : 12 = 459,3.

In der Exspirationsluft war enthalten

$$CO_2 = 3,64\,\text{pCt.}$$
$$O_2 = 16,06\,\text{pCt.}$$

Es wurden also pro Minute producirt:

$$CO_2 = \frac{5,029 \,.\, 3,64}{100} = 183,0\ \text{ccm.}$$



Es wurden pro Minute verbraucht, den Gehalt der Aussenluft an O_2 zu 20,922 pCt. angenommen:

$$O_2 = \frac{5,029 \cdot 4,82}{100} = 244,5 \text{ ccm.}$$

Der respiratorische Quotient war 0,748.

Um den Gasgehalt des arteriellen und venösen Blutes zu erfahren, müssen wir die alveolären Spannungen berechnen. In Betracht kommen hierbei die Athemtiefe, der schädliche Raum, dessen Grösse nach den Messungen von Loewy 140 ccm beträgt, die Zusammensetzung der Exspirationsluft, der Barometerstand, die Wasserdampftension bei Körpertemperatur von 37 Grad und gemessenem Barometerdruck.

Bei unserem Versuch berechnet sich die alveoläre Spannung für O_2 folgendermaassen:

Die Athemtiefe ist 459,3, der procentige Gehalt an O_2 der Exspirationsluft 16,06, so ist in der Ausathmungsluft $\frac{459,3 \cdot 16,06}{100} = 73,765$ ccm O_2 vorhanden. Davon gehen $\frac{140 \cdot 20.922}{100} = 29,3$ ccm für den Sauerstoff im schädlichen Raume ab. Es sind somit $459,3 - 140 = 319,3$ ccm Luft in die Lunge gekommen, in welcher $73,765 - 29,3 = 44,465$ ccm $= 13,926$ pCt. Sauerstoff enthalten ist. Der Stand des Barometers zu 760 mm Hg angenommen, so entspricht diesem Druck bei 37° Körpertemperatur 49 mm Wasserdampfspannung. Es herrscht in den Lungen der Druck von 711 mm Hg, in welchem die Sauerstoffspannung $\frac{13,926 \cdot 711}{100} = 99,0$ mm Hg beträgt. Ebenso berechnen wir die Kohlensäurespannung, sie beträgt in unserem Falle 27,98 mm Hg. Wir lesen nun von der Dissociationscurve von Bohr, Hasselbalch und Krogh die procentige O_2 Sättigung des Hämoglobins ab und finden, dass bei unserem Versuch das Hämoglobin zu 98 pCt. mit Sauerstoff gesättigt ist. Da die mit dem Kolbenkeilhämoglobinometer bestimmte Sauerstoffcapacität bei uns 19,4 Volumenprocent betrug, so waren im arteriellen Blute $\frac{98 \cdot 19,4}{100} = 19,012$ Volumenprocent O_2 vorhanden. Damit hätten wir den Sauerstoffgehalt des arteriellen Blutes berechnet. Die Spannung der Gase im Venenblute war laut Analyse der Sackluft

für CO_2 = 4,59 pCt. = 31,89 mm Hg
„ O_2 = 5,43 „ = 38,08 „ „

Nach der Dissociationscurve war das Hämoglobin des Venenblutes zu 69 pCt. mit Sauerstoff gesättigt.

Es enthielt an $O_2 = \frac{69 \cdot 19,4}{100} = 13,386$ Volumenprocent. Durch die Respiration wurden ersetzt $19,012 - 13,386 = 5,626$ Volumenprocent. Da in der Minute 244,5 ccm O_2 verbraucht waren, betrug das Minutenvolumen $\frac{244,5 \cdot 100}{5,626} = 4336,0$ ccm.

Die Pulszahl war in der Minute 82, das Schlagvolumen demnach $4336,0 : 82 = 52,87$ ccm.

Die Badversuche wurden in genau eben derselben Weise durchgeführt, nur dass der Respirationsversuch, die Zählung des Pulses und die Sackathmung im Bade geschah.



Tabelle I.

Normalversuche.

Datum	Minutenvolumen in ccm	Minutenvolumen pro kg Körpergewicht	Herzschlagvolumen in ccm	Herzschlagvolumen pro kg Körpergewicht	Absoluter O_2-Verlust	Puls	Versuchsperson
1. 8.	3645,6	66,28	47,96	0,872	6,080	76	Th., 55 kg, Totalsauerstoffcapacität 18,8 Volumenprocent.
14. 8.	3180,9	57,84	44,17	0,803	5,994	72	
16. 8.	3361,7	61,12	46,68	0,844	6,648	72	
17. 8.	3789,0	68,89	52,62	0,956	4,768	72	
19. 8.	4714,0	85,70	70,35	1,279	4,580	67	
23. 8.	5888,3	107,06	77,47	1,408	5,332	76	
19. 9.	4863,0	88,41	79,72	1,249	4,171	61	
19. 9.	4955,0	90,09	81,24	1,477	4,171	61	
19. 9.	5063,0	91,05	80,36	1,461	4,171	63	
20. 9.	5505,5	100,10	76,45	1,390	3,740	72	
21. 9.	4526,0	82,29	65,59	1,192	4,956	69	
22. 9.	5569,0	101,25	84,38	1,543	4,016	66	
26. 9.	4564,3	82,98	64,28	1,170	4,580	71	
27. 9.	4405,0	81,09	66,47	1,213	4,768	66	
28. 9.	5365,3	97,77	74,51	1,354	4,204	72	
30. 9.	4490,3	81,64	56,14	1,020	4,392	80	
2. 10.	4300,4	78,18	61,45	1,116	4,580	70	
3. 10.	3367,2	61,21	42,62	0,774	5,530	79	
Mittel	4530,75	76,83	65,13	1,174	4,817	75,5	
5. 10.	6119,6	88,69	77,64	1,125	4,268	78	Sch., 69 kg, Totalsauerstoffcapacität 19,4 Volumenprocent.
6. 10.	5290,0	80,16	66,96	0,970	5,703	79	
9. 10.	4336,0	62,84	52,87	0,766	5,620	82	
10. 10.	5913,6	85,70	73,92	1,071	4,646	80	
11. 10.	4382,6	63,51	56,18	0,814	4,850	78	
12. 10.	3994,0	52,09	43,82	0,635	7,760	82	
14. 10.	5110,0	74,06	61,57	0,892	5,432	83	
27. 10.	5087,7	73,73	65,22	0,945	5,630	78	
27. 10.	4867,7	70,53	64,04	0,928	5,820	76	
3. 11.	4523,9	65,56	51,40	0,744	7,178	88	
31. 11.	5718,9	82,75	69,74	1,011	4,850	82	
Mittel	4994,93	72,69	62,11	0,900	5,618	80,6	

NB. Beide Versuchspersonen lagen leicht bekleidet auf einer Decke in der Badewanne in bequemer Rückenlage. Die Temperatur des Badezimmers betrug durchschnittlich 20°.

Sehen wir die Durchschnittszahlen bei der Versuchsreihe an, so finden wir Werthe, die mit denen von Plesch nahezu übereinstimmen. Er fand bei den von ihm untersuchten Fällen im Mittel ein Minutenvolumen von 4359,0, ein Schlagvolumen von 58,74 ccm. Bei Betrachtung der einzelnen Werthe bemerken wir jedoch erhebliche Schwankungen. Bei Th. ist das niedrigste Minutenvolumen 3180,9 ccm, das höchste 5888,3 ccm, der höchste Werth für Schlagvolumen beträgt 84,38 ccm, der niedrigste 42,62 ccm. Das sind Differenzen von 80—100 pCt. Angesichts solch grosser Differenzen bei den einzelnen, scheinbar unter gleichen Bedingungen gewonnenen Resultaten, treten natürlich wieder Be-

denken gegen die Verwendbarkeit der Methodik auf. Es lässt sich aber zeigen, dass diese Unterschiede nicht der Methodik zur Last fallen. Zunächst wissen wir durch die glänzenden Untersuchungen der Ludwig'schen Schule, dass das Schlagvolumen des Herzens keine constante Grösse ist, sondern sich den jeweiligen Bedürfnissen anpasst. Für den Ausfall unserer Resultate fällt der Umstand schwer ins Gewicht, dass äussere Gründe es nicht ermöglichten, die Versuchsobjecte unter ständig gleichen Bedingungen zu halten. Welchen Einfluss aber ein nüchterner oder gesättigter Zustand auf die Blutcirculation hat, ist jedermann bekannt. Auch die Art der Beschäftigung vor Beginn des Versuches ist keineswegs ohne Bedeutung. Wäre es uns möglich gewesen, die Versuche mit klinischen Patienten zu machen, bei denen wir Nahrungsaufnahme u. s. w. hätten .regulieren können, dann wären die Versuche wahrscheinlich einheitlicher geworden.

Um jedoch Sicherheit in diesér principiell wichtigen Frage zu erlangen, machten wir an einem Tage mehrere Normalversuche nacheinander, um zu sehen, ob sich dann eine gewisse Constanz der Zahlen erreichen liess. Unsere Erwartungen wurden nicht getäuscht. Die drei nacheinander beim Patienten Th. ausgeführten Versuche ergaben für das Minutenvolumen 5053,0, 4863,0 und 4955,0 ccm, für das Herz-Schlagvolumen 80,36, 79,72 und 81,24 ccm. Eine bessere Uebereinstimmung dürfen wir hier kaum erwarten. Der erste Werth ist naturgemäss der höchste, da die ungewohnte Ventilathmung ein verstärktes Athmen bedingt.

Der absolute Sauerstoffverbrauch war in allen 3 Versuchen gleich, nämlich für 100 ccm Blut gleich 4,171 Volumenprocent oder 23 pCt., da das arterielle Blut zu 98 pCt., das venöse Blut laut Analyse der Sackluft zu 75 pCt. mit O_2 gesättigt war.

Zwei an mir selbst hintereinander angestellte Versuche ergaben ein Minutenvolumen von 5087,7 und 4867,7 ccm, ein Schlagvolumen von 65,22 und 64,04 ccm. Auch hier sehen wir eine gute Uebereinstimmung der Werthe. Der absolute O_2-Verbrauch für 100 ccm Blut betrug 5,63 und 5,82 Volumenprocent oder 29 resp. 30 pCt.

Aus diesen Versuchen geht unzweideutig hervor, dass die grossen Differenzen in der Circulationsgrösse an verschiedenen Tagen bei derselben Versuchsperson nicht durch die Methode, sondern durch verschiedene physiologische Bedingungen erzeugt sind, dass somit immer nur Resultate mit einander in Beziehung gebracht werden können, die am gleichen Tage unter denselben Bedingungen nacheinander erzielt worden sind. Für unsere Zwecke bedeutet dies, dass wir, um Vergleichswerthe zu erhalten, jedem Badversuch einen Normalversuch vorausschicken mussten.

Einer kurzen Würdigung bedürfen noch die Daten, die die Höhe des Minutenvolumens bedingen: Der Minutensauerstoffverbrauch und der O_2-Verlust pro 100 ccm Blut. Bei dem Patienten Th. finden wir einen Verbrauch von 208,5 ccm O_2 pro Minute im Durchschnitt; auf das Kilogramm Körpergewicht berechnet 3,799 ccm, eine Zahl, die durchaus normal ist. Der höchste Werth war 225 ccm pro Minute; auf das Kilogramm Körper-



gewicht berechnet 4,1 ccm, der niedrigste 180,66, resp. 3,28 ccm. Auch diese Zahlen bewegen sich in den Grenzen des Normalen. Die an mir angestellten Versuche ergaben im Mittel einen O_2-Verbrauch von 274,66 ccm, auf das Kilogramm Körpergewicht berechnet 3,89 ccm, der höchste Werth war 324,7 resp. 4,7 ccm, der niedrigste 212,56 resp. 3,08 ccm. Die Zahl 4,7 ccm pro Kilogramm Körpergewicht ist etwas hoch, sie findet ihre Erklärung darin, dass der Versuch gleich nach dem Mittagessen gemacht wurde. Was den absoluten O_2-Verlust pro 100 ccm anbetrifft, so war er bei dem Patienten Th. im Durchschnitt 4,817 Volumenprocent, den höchsten absoluten O_2-Verlust zeigt der Versuch vom 16. 8. mit 6,658 Volumenprocent, den niedrigsten zeigt der Versuch vom 20. 9. mit 3,74 Volumenprocent; die beiden Werthe differiren beinahe um 100 pCt. Auch die zweite Serie von Versuchen zeigt eine erhebliche Differenz in der O_2-Ausnutzung: der höchste Werth ist 7,76 Volumenprocent, der geringste 4,268 Volumenprocent, die Durchschnittszahl ist 5,618. Wie sollen wir uns diese Erscheinung erklären? Wir haben schon bei Besprechung der Methode betont, dass der schwächste Punkt der Methode eben in der Feststellung des O_2-Gehaltes des Venenblutes gelegen ist; manches zu hohe Minutenvolumen mag durch die nicht einwandfreie Sackathmung bedingt sein. Allerdings wissen wir aber auch, dass die Ausnutzung des Sauerstoffs überhaupt nichts Constantes ist, sie hängt von Verhältnissen ab, die wir oft garnicht durchschauen können. Schwankungen in der Sauerstoffausnutzung sind von allen Autoren gefunden worden, die sich mit dieser Frage beschäftigt haben. Plesch fand im Mittel eine Sauerstoffabgabe von 5,77 Volumenprocent; seine Werthe schwankten zwischen 7,4 und 4,26 Volumenprocent. Loewy und von Schrötter fanden im Minimum 3,11 und im Maximum 5,15 Volumenprocent. Morawitz und Röhmer stellten bei wiederholter Sauerstoffbestimmung des Venenblutes einer und derseben Versuchsperson Schwankungen zwischen 25,6 und 46,0 pCt. fest.

Zur Erklärung für das wechselnde Verhalten des Körpers in der Sauerstoffausnutzung müssen wir berücksichtigen, dass die Regulation der Sauerstoffzufuhr zu den thätigen Organen in verschiedener Weise möglich ist und dass durchaus nicht immer auch beim gleichen Individuum der gleiche Mechanismus dabei thätig ist. Es stehen sicher 3 Möglichkeiten dem Körper zur Verfügung, um den erhöhten O_2-Bedarf zu decken: 1. Erhöhung des Minuten-, 2. Erhöhung des Schlagvolumens, 3. stärkere Ausnutzung des O_2. Ebenso wie unter normalen lassen sich unter pathologischen Bedingungen diese verschiedenen Regulationsmechanismen feststellen, z. B. bei der Anämie [Mohr (11), Morawitz und Röhmer (12), Plesch (2)].

Nachdem wir so die Grundlagen geprüft haben, können wir sehen, welchen Einfluss verschieden temperirte Bäder auf das Minuten- resp. Schlagvolumen ausüben.

Betrachten wir die Zahlen in der nachstehenden Tabelle, so finden wir, dass im Mittel das Minutenvolumen im indifferenten Bade 3908,9 ccm, das Schlagvolumen 62,16 ccm beträgt; die den Badversuchen voraufgegangenen Normalversuche ergeben im Durchschnitt ein Volumen von 4295,27, ein Schlagvolumen von 58,40 ccm; die Differenz ist etwas über

Tabelle II.

Indifferentes Bad.

Versuchsperson Th., 55 kg. Totalsauerstoffcapacität = 18,8 Volumenprocent.

Datum	Badeversuch						Normalversuch					
	Minutenvolumen		Schlagvol.		Absoluter O_2-Verlust	Puls	Minutenvolumen		Schlagvol.		Absoluter O_2-Verlust	Puls
	in ccm	pro kg Körpergew.	in ccm	pro kg Körpergew.			in ccm	pro kg Körpergew.	in ccm	pro kg Körpergew.		
11. 8.	3653,2	66,36	46,85	0,851	5,804	78	3645,6	66,28	47,96	0,872	6,08	79
14. 8.	3115,7	56,64	45,7	0,830	6,648	68	3180,9	57,84	44,17	0,863	3,994	72
16. 8.	3169,2	57,62	56,05	1,01	6,66	69	3361,7	61,12	46,68	0,844	6,648	72
23. 8.	5567,5	101,2	92,79	1,68	3,454	60	5888,3	107,06	77,47	1,408	5,332	76
26. 9.	5387,1	97,9	88,31	1,60	4,016	61	4564,3	82,98	64,28	1,170	4,58	71
26. 9.	3194,4	56,71	55,67	1,01	6,084	58	4564,3	82,98	64,28	1,170	4,58	71
28. 9.	4806,6	87,39	69,66	1,26	4,768	69	5365,3	97,77	74,51	1,354	4,204	72
27. 9.	3151,3	57,3	53,46	0,972	6,272	59	4405,0	80,09	66,47	1,23	4,765	66
27. 9.	4117,6	74,8	73,39	1,344	4,58	56	4405,0	80,09	66,47	1,23	4,765	66
2. 10.	3163,0	57,5	44,54	0,80	6,084	71	4300,4	78,18	61,45	1,116	4,58	70
3. 10.	3683,0	66,84	54,96	0,99	4,768	67	3367,2	61,21	42,62	0,774	5,53	79
Mittel	3908,9	79,11	62,16	1,13	5,391	65	4295,27	77,01	58,4	1,059	5,301	72,6

Versuchsperson Sch., 69 kg. Totalsauerstoffcapacität = 19,4 Volumenprocent.

Datum	in ccm	pro kg Körpergew.	in ccm	pro kg Körpergew.	Absoluter O_2-Verlust	Puls	in ccm	pro kg Körpergew.	in ccm	pro kg Körpergew.	Absoluter O_2-Verlust	Puls
6. 10.	4725,5	68,48	61,65	0,893	6,014	76	5290,0	81,16	66,96	0,970	5,703	79
10. 10.	4974,8	63,4	53,35	0,773	5,238	82	5913,6	85,7	73,92	1,071	4,646	80
14. 10.	4462,0	64,66	57,20	0,828	6,592	78	5110,3	74,06	61,57	0,892	5,432	83
Mittel	4720,77	65,51	57,40	0,832	5,938	78	5437,96	80,3	67,29	0,997	5,260	80,6

300, resp. 3 ccm, alles Zahlen, die wohl innerhalb der Fehlergrenzen liegen. Bei der zweiten Versuchsreihe ist die Differenz etwa 700, resp. 10 ccm. Und zwar zeigen hier die Normalversuche im Durchschnitt höhere Werthe. Die Ursache ist sicherlich in der Uebung und in der Gewöhnung an die ganze Versuchsordnung zu suchen. Diese Factoren erklären mehr als genug die geringe Differenz zwischen den Minuten- und Schlagvolumina. Sehen wir die Einzelversuche an, so finden wir oft eine solche Uebereinstimmung zwischen Badversuch und Normalversuch, dass die Differenz oft nicht einmal 100 ccm beträgt. Auf Grund dieser Zahlen müssen wir zu dem Ergebniss kommen, dass im indifferenten Bade weder Minutenvolumen, noch Schlagvolumen eine wesentliche Aenderung erfahren. Hiermit stimmen wir mit den anderen Forschern überein. Die Temperatur von 34—35° C. ist nicht im Stande, das Minuten- und Schlagvolumen in deutlich erkennbarer Weise zu beeinflussen.

Bei den höher temperirten Bädern finden wir eine Erscheinung, die in sämmtlichen Versuchen mit grosser Regelmässigkeit wiederkehrt. Nämlich eine deutliche Verminderung des Schlagvolumens und eine erhöhte Pulsfrequenz. Es ist dabei gleichgültig, ob das Bad eine Temperatur von 43°, 40—39° oder nur 38—37° hat. Die Durchschnittszahlen in der ersten Versuchsreihe für das Schlagvolumen ist 50,60 ccm, für den Puls 106, während die dazugehörigen Normalversuche



Tabelle III.

Höher temperirte Bäder von 37—43°.

Versuchsperson Th., 55 kg. Totalsauerstoffcapacität = 18,8 Volumenprocent.

Datum	Temperatur in Grad	Badversuch								Normalversuch					
		Minutenvolumen		Schlagvol.						Minutenvolumen		Schlagvol.			
		in ccm	pro kg Körpergew.	in ccm	pro kg Körpergew.	Absoluter O_2-Verlust	Abnahme des Schlagvolumens in pCt.	Zunahme des Pulses in pCt.	Puls	in ccm	pro kg Körpergew.	in ccm	pro kg Körpergew.	Absoluter O_2-Verlust	Puls
28. 10.	37	5114,9	99,1	58,91	1,054	4,204	20,93	22,0	88	5365,3	97,77	74,51	1,354	4,204	72
2. 10.	39—40	3650,7	66,37	38,83	0,706	5,52	35,0	34,2	94	4300,4	78,18	61,45	1,116	4,58	70
3. 10.	39—40	3255,0	59,18	34,52	0,627	6,272	19,2	18,9	94	3367,2	61,21	42,62	0,774	5,53	79
2. 9.	42—43	6837,5	124,31	51,8	0,941	3,74	32,2	83,3	132	5505,0	100,1	76,45	1,390	3,74	72
11. 9.	42—43	8393,2	152,60	69.94	1,271	3,264	15,9	81,8	120	5569,6	101,25	84.38	1,543	4,016	66
	Mittel	5450,26	100,31	50,60	0,919	4,6	24,64	48,04	106	4821,5	87,70	67,48	1,235	4,414	72

Versuchsperson Sch., 69 kg. Totalsauerstoffcapacität = 19,4 Volumenprocent.

Datum	Temperatur in Grad	in ccm	pro kg Körpergew.	in ccm	pro kg Körpergew.	Absoluter O_2-Verlust	Abnahme des Schlagvolumens in pCt.	Zunahme des Pulses in pCt.	Puls	in ccm	pro kg Körpergew.	in ccm	pro kg Körpergew.	Absoluter O_2-Verlust	Puls
6. 10.	40	6798,4	98,52	58,61	0,849	4,753	12,4	46,8	116	5290,0	80,16	66,96	0,970	5,703	79
9. 10.	40	4776,0	61,97	38,1	0,552	6,596	27,93	36,6	112	4336,0	62,84	52,87	0,766	5,626	82
31. 10.	38	4482,1	64,95	52,11	0,758	4,85	25,28	4,9	86	} 5718,9	82,78	69,74	1,011	4,85	82
31. 10.	41	6213,9	90,05	53,56	0,776	5,235	22,7	41,4	116						
10. 10.	40	5320,3	77,10	46,69	0,676	5,626	36,4	42,4	114	3913,6	85,70	73,92	1,071	4,646	80
23. 9.	43	14241.0	206.39	105,48	1,528	2,91	9,1	90.0	135	8239.5	119,04	116,04	1,687	3,49	71
	Mittel	6971,95	99,83	59,09	0,856	4,995	22,2	43,7	113	5899,6	86,10	75,90	1,101	4,863	78

im Mittel ein Schlagvolumen von 67,48 und einen Puls von 72 aufweisen. Bei der zweiten Versuchsreihe findet sich im Durchschnitt bei den Badversuchen ein Schlagvolumen von 59,09 ccm und ein Puls von 113. Die Werthe der dazu gehörigen Normalversuche sind für das Schlagvolumen 75,90 ccm, für den Puls 78. Auf 100 berechnet, ergiebt die erste Versuchsreihe ein Sinken des Schlagvolumens im Durchschnitt um 24,64 pCt., die zweite um 22,2 pCt., der Puls dagegen ist bei Th. um 48,04 pCt., bei mir um 43,7 pCt. im Mittel in die Höhe gegangen.

Das Minutenvolumen hingegen zeigt ein verschiedenes Verhalten. Bei den Bädern von 38—37° und 39—40° ist es etwa ebenso gross wie im Normalversuch oder noch etwas kleiner. Nur beim Versuch vom 6. 10. ist das Minutenvolumen im Bade bedeutend grösser, trotzdem die Temperatur auch nur 39—40° betrug. Die Ursachen hierfür sind äusserlicher Art; die Athmungsventile gingen schwer und bedingten dadurch eine erhöhte Arbeit. Bei einer Temperatur von 41° aufwärts zeigt das Minutenvolumen eine constante Steigerung gegenüber dem des Normalversuches. Erreicht auch die Zunahme bei 42—43° recht erhebliche Grade, so ist im Verhältniss die Pulszahl noch mehr gestiegen, das Schlagvolumen verkleinert sich trotz des gestiegenen Minutenvolumens.

Einer besonderen Erwähnung bedarf noch der Versuch vom 23. 9. der zweiten Serie. Wir finden hier schon im Normalversuch ein abnorm

hohes Minutenvolumen von 8232,5. Dieser hohe Werth erklärt sich aus der völlig ungewohnten Art und Weise, bei geschlossener Nase mittelst der Ventile athmen zu müssen. Es war einer der ersten Versuche, der an mir gemacht worden ist und der mit sichtlicher Anstrengung verbunden war. War dieser Normalwerth schon abnorm hoch, so ergab der nachfolgende Badeversuch bei einer Temperatur von 42—43° den ausserordentlich hohen Werth von **14241,0** ccm. Es ist klar, dass das Herz auf die Dauer solchen Anstrengungen nicht gewachsen sein kann. So erfolgte bald nach Verlassen des Bades ein schwerer Collaps. Die Körpertemperatur war noch 20 Minuten nach dem Bade, in der Achselhöhle gemessen, 38°.

Wir kommen bei den höher temperirten Bädern zu dem Schluss, dass das Schlagvolumen durchgehend verkleinert wird. Die Ursache ist in der gesteigerten Pulszahl zu suchen. Das Minutenvolumen ist von **37° bis etwa 40°** gegenüber dem des Normalversuches nur **wenig verändert.** Es kann kleiner, unter Umständen auch etwas grösser sein. Von **41°** ab erfährt das Minutenvolumen eine deutliche **Vermehrung,** doch wächst es lange nicht in dem Maasse als die Pulsfrequenz steigt, so dass trotz vermehrten Minutenvolumens ein vermindertes Schlagvolumen resultirt.

Tabelle IV.

Kaltes Bad.

Versuchsperson Th., 55 kg. Totalsauerstoffcapacität = 18,8 Volumenprocent.

Datum	Temperatur in Grad	Badversuch								Normalversuch					
		Minutenvolumen		Schlagvol.		Absoluter O_2-Verlust	Puls	Zunahme des Schlagvolumens in pCt.	Zu- resp. Abnahme des Pulses in pCt.	Minutenvolumen		Schlagvol.		Absoluter O_2-Verlust	Puls
		in ccm	pro kg Körpergew.	in ccm	pro kg Körpergew.					in ccm	pro kg Körpergew.	in ccm	pro kg Körpergew.		
21. 9.	22	9191,6	167,12	109,47	1,990	6,648	84	66,9	21,7	4526,0	82,29	65,59	1,192	4,456	69
25. 9.	20	9207,4	167,4	127,90	2,335	6,084	72	35,6	5,88	6170.0	111,27	94,2	1,712	3,644	68
21. 11.	25	5936,4	107,9	70,66	1,284	6,272	84	12,3	7,69	4843,0	88,06	62,9	1,143	4,394	78
21. 11.	23	8083,5	146,9	91,74	1,668	7,563	88	61,9	12,8	4419,2	80,34	56,65	1,030	4,768	78
Mittel		8104,7	147,33	99,94	1,819	6,641	82	44,2	12,02	4989,55	90,49	69,83	1,269	4,315	73

Versuchsperson Sch., 69 kg. Totalsauerstoffcapacität = 18,8 Volumenprocent.

Datum	Temperatur in Grad	in ccm	pro kg Körpergew.	in ccm	pro kg Körpergew.	Absoluter O_2-Verlust	Puls	Zunahme des Schlagvolumens in pCt.	Zu- resp. Abnahme des Pulses in pCt.	in ccm	pro kg Körpergew.	in ccm	pro kg Körpergew.	Absoluter O_2-Verlust	Puls
12. 10.	19	8753,0	126,95	121,56	1,761	7,954	72	177,0	12,1	3594,0	52,68	43,82	0,635	7,760	82
3. 11.	25	7107,5	103,90	101,53	1,471	9,118	70	97,7	21,9	4523,9	65,56	51,40	0,744	7,170	88
3. 11.	28	4857,79	70,40	67,97	0,985	7,76	72	32,2	19,0						
Mittel		6906,09	100,42	97,02	1,405	8,274	71	102,3	17,7	4058,9	59,12	47,61	0,689	7,465	85

Wie die Tabelle zeigt, ist im kalten Bade sowohl Minuten- als auch Schlagvolumen nicht unbeträchtlich vermehrt. Wir sehen bei dem Patienten Th. das Minutenvolumen von 4989,55 ccm im Normalversuch auf 8104,7 ccm im Badeversuch hinaufgehen. Bei mir steigt das Minutenvolumen von 4058,9 ccm auf 6906,09 ccm; das Schlagvolumen hat sich



in entsprechendem Maasse vermehrt. Legt man die Durchschnittszahlen zu Grunde, so finden wir in der ersten Versuchsreihe eine Vermehrung um 44,2 pCt., in der zweiten um 102,3 pCt. Nur eine ganz geringe Vermehrung des Minutenvolumens, eine etwas grössere des Schlagvolumens zeigt der Badversuch bei einer Temperatur von 28°. Wir empfinden bei 28° den Temperaturreiz noch nicht als den intensiven Kältereiz, der die beschleunigten und vertieften Inspirationen bedingt und Zitterbewegungen auslöst.

Gegensätzlich ist das Verhalten des Pulses in den beiden Versuchsreihen. Bei Th. erleidet der Puls im kalten Bade eine Zunahme bis im Mittel von 12,02 pCt, bei mir dagegen eine deutliche Abnahme bis 17,7 pCt. Nun haben die systematischen Untersuchungen *Otfried Müller's* gezeigt, dass im kalten Bade bei gesunden Individuen eine Verringerung der Pulszahl stattfindet. Dass die Umkehrung des Satzes nicht richtig sein kann, zeigt die alltägliche Erfahrung. Auch Gesunde können im kalten Bade (oder bei Muskelarbeit) eine Erhöhung der Pulsfrequenz aufweisen. Es kommt auch hierbei wieder die Möglichkeit einer verschiedenen Regulation bei erhöhtem O_2-Bedarf in den arbeitenden Geweben zur Geltung. Nur scheint es sich bei dem kalten Bade (und bei der Muskelarbeit) um *individuell* verschiedene Regulationen zu handeln. Das eine Individuum bringt die nothwendige grössere Sauerstoffmenge dadurch auf, dass die mit dem einzelnen Herzschlag geförderte Blutmenge wächst, das andere dadurch, dass zwar auch das Schlagvolumen gegenüber der Norm grösser wird, daneben aber auch noch die Schlagfolge vermehrt wird. Der zweckmässigere und für das Herz schonendere Modus scheint das ausschliessliche Arbeiten mit erhöhtem Schlagvolumen zu sein.

Im Ganzen ergeben unsere Versuche somit die Thatsache, dass im kalten Bad das Schlagvolumen wächst, im warmen und heissen Bad das Schlagvolumen kleiner wird.

Zur Sicherung dieser Resultate haben wir nun noch das *Röntgenverfahren* herbeigezogen, indem wir nach einem Normalversuch, heissem und kaltem Badversuch je eine Teleröntgenaufnahme des Herzens in 2 m Abstand vom Röhrenfocus machten. Schon der blosse Blick auf die Röntgenplatte zeigte, dass im heissen Bad das Herz etwas verkleinert, im kalten dagegen etwas vergrössert ist. Die genauen Maasse mögen hier folgen.

Th. Normal . . .	ML =	7,6 cm	Länge =	12 cm
	MR =	2,5 „	OQ =	4,5 „
	ML + MR =	10,1 „	UQ =	4,5 „
Nach dem heissen Bade	ML =	7,5 „	Länge =	11,13 „
	MR =	1,9 „	OQ =	4,3 „
	ML + MR =	9,4 „	UQ =	5,2 „
Nach dem kalten Bade	ML =	8,4 „	Länge =	12,5 „
	MR =	2,5 „	OQ =	5,0 „
	ML + MR =	10,9 „	UO =	5,2 „



Sch. Normal . . .	ML = 7,7 cm	Länge = 13,7 cm
	MR = 4,5 „	OQ = 6,0 „
	ML + MR = 12,2 „	UQ = 5,5 „
Nach dem heissen Bade	ML = 7,2 „	Länge = 13,5 „
	MR = 4,4 „	OQ = 5,8 „
	ML + MR = 11,6 „	UQ = 5,9 „
Nach dem kalten Bade	ML = 7,5 „	Länge = 14,0 „
	MR = 5,0 „	OQ = 6,0 „
	ML + MR = 12,5 „	UQ = 5,8 „

Nach dem Vorgange von Pütter (7) lässt sich der Voluminhalt des Herzens mittels der Formel für ein dreiaxiges Ellipsoid berechnen.

$$V = \frac{4}{3}\pi \,.\, a \,.\, b \,.\, c.$$

a ist die halbe Länge $= \frac{L}{2}$,

b „ „ „ Breite $= \frac{Br}{2}$,

c „ „ „ Dicke $= 0{,}72 \,.\, \frac{Br}{2} = 0{,}36$ Br.

Das Volumen des ganzen Herzens ist also $V = \pi \frac{4}{6} L \,.\, 0{,}78$ Br.

Da sich nach Dietlen die Flächen der orthographischen Herzfiguren nahezu wie die Quadrate der Herzlängen verhalten, vereinfacht sich die Formel für das Herzvolumen $V = \frac{4}{6} \,.\, \pi \,.\, 0{,}18 \,.\, 0{,}64 \,.\, L^3 = 0{,}24\, L^3$.

Wir finden mit Hilfe dieser Formeln beim Patienten

Th. nach dem Normalversuch	ein Herzvolumen von	414,7 ccm
nach dem heissen Bade	„ „ „	330,9 „
nach dem kalten „	„ „ „	468,8 „
Sch. nach dem Normalversuch	„ „ „	617,1 „
nach dem heissen Bade	„ „ „	590,5 „
nach dem kalten „	„ „ „	658,6 „

Bei Th. hätte es sich hiernach nach dem heissen Bade um 83,8 ccm vermindert, nach dem kalten um 54,1 ccm vergrössert. Bei mir beträgt die Verminderung 26,6 ccm, die Vergrösserung 41,5 ccm.

Gegen diese Methode der Bestimmung des Herzvolumens können allerlei Einwände erhoben werden. Erstens, dass die Herzaufnahme erst nach dem Bade erfolgte, sodass die Aufnahme kein getreues Bild vom Tiefstand des Herzens während des Bades sei. Wir sind auch der Ueberzeugung, dass die wenigen Sekunden zwischen Bad und Röntgenaufnahme völlig hinreichen, um das Herzvolumen nach irgend einer Richtung zu ändern. Nun wird aber das Herz nach Verlassen des Bades wohl das Bestreben haben, zu den normalen Verhältnissen zurückzukehren. Finden wir trotzdem nach einem heissen Bade eine Verkleinerung, nach einem kalten eine Vergrösserung seines Volumens, so geht unseres Er-



achtens mit zwingender Nothwendigkeit daraus hervor, dass während des Bades die Veränderung des Herzvolumens, sei es im Sinne der Verkleinerung oder der Vergrösserung, thatsächlich stattgefunden hat. Und zwar in noch höherem Maasse, als wir es zahlenmässig feststellen können. Ferner lässt sich einwenden, die Verkleinerung des Herzvolumens nach dem heissen Bade sei durch eine vollkommenere Entleerung der Ventrikel bedingt. Dazu ist erstens der Unterschied zwischen den Herzvolumina zu gross, dann entleert sich der Ventrikel niemals vollkommen, drittens ist die Entleerung um so unvollkommener, je schneller die Herzaction ist, die im heissen Bade bekanntlich sehr beschleunigt ist. Schliesslich kann der Einwand erhoben werden, die Aufnahmen stammten aus verschiedenen Herzphasen, die Maasse könnten nicht mit einander verglichen werden. Abgesehen davon, dass bereits Dietlen mittelst des Orthogrammes nach heissen Bädern eine Verkleinerung, nach kalten eine Vergrösserung der Herzsilhouette festgestellt hat, ist nicht einzusehen, warum beim Normalversuch das Herz in der Diastole, beim heissen Bade in der Systole aufgenommen wäre. Die Aufnahme ist sicher in der sogenannten Mittelstellung erfolgt. Wir können mithin behaupten, dass die Röntgenaufnahme uns eine wichtige Stütze für das Ergebniss unserer Versuche gewährt, wonach im heissen Bade eine Verkleinerung, im kalten Bade eine Vergrösserung des Herzschlagvolumens stattfindet.

Respiratorischer Stoffwechsel.

Durch die mittelst der Plesch'schen Methode gewonnenen Daten und Zahlen erhalten wir nicht nur einen Aufschluss über das Verhalten des Minuten- und Schlagvolumens unter dem Einfluss hydriatischer Proceduren, sondern sie gewähren uns auch einen Einblick in die Veränderungen des respiratorischen Gaswechsels, die beim Einwirken extremer Temperaturen sehr bedeutend sein können. Dass beim indifferenten Bad keine wesentliche Aenderung des Stoffwechsels stattfindet, darin stimmen ältere wie neuere Untersucher vollkommen überein. Die Dauer des Bades ist dabei völlig ohne Bedeutung. Auch unsere Versuche lassen keine nennenswerthe Aenderung des Gaswechsels gegenüber den Normalversuchen erkennen. Anders steht es mit den warmen Bädern (siehe umstehende Tabelle V).

Wir sehen, dass bei den Bädern von 39—40° der O_2-Verbrauch nur wenig grösser geworden ist, im niedrigsten Falle beträgt der Mehrverbrauch nur 2,3 pCt., im höchsten Falle 15 pCt. Diese geringe Vermehrung ist sicher nur auf die angestrengtere Athemmechanik zu setzen, ohne dass im Körper lebhaftere Oxydationen stattfänden. Bei dem Badversuch von 41° ist der O-Mehrverbrauch schon bis zu 17 pCt. gestiegen. Die Bäder von 42—43° zeigen ein Plus von 22,5 pCt. bis zu 46,5 pCt. Müssen wir davon auch einen gewissen Procentsatz für erhöhte Athemthätigkeit abziehen, so bleibt doch noch ein ansehnlicher Rest, der nur durch stärkere Verbrennungsprocesse im Körper seine Erklärung findet. Zuerst hat H. Winternitz den Einfluss heisser Bäder auf den respiratorischen Stoffwechsel mittels des Zuntz-Geppert'schen Apparates untersucht. Er fand eine Steigerung des O-Verbrauchs von 33 bis 57 pCt.,



Tabelle V.

Warmes Bad.

Versuchsperson Th.

Datum	Temperatur	Badversuche: Athemgrösse in ccm pro Minute	O_2-Verbrauch in pCt.	CO_2-Verbrauch in pCt.	O_2-Verbrauch in ccm pro Minute	CO_2-Verbrauch in ccm pro Min.	Resp. Quotient	Zuwachs des O_2-Verbrauchs pro Minute	Zuwachs des O_2-Verbrauchs in pCt.	Normalversuch: Athemgrösse	O_2-Verbrauch in pCt.	CO_2-Verbrauch in pCt.	O_2-Verbrauch in ccm pro Min.	CO_2-Verbrauch in ccm pro Min.	Resp. Quotient
2. 10.	39	6130	3,682	2,90	201,51	158,97	0,787	4,61	2,3	6300	3,472	2,83	196,90	160,04	—
3. 10.	39—40	5625	4,022	3,13	204,15	158,80	0,778	18,20	9,7	5200	3,962	2,87	186,20	134,92	0,7246
20. 9.	42	9090	2,892	3,18	256,90	282,48	1,099	51,02	24,6	6500	3,522	2,82	205,88	164,38	0,7980
22. 9.	42	9812	2,792	3,01	273,96	295,35	1,088	50,21	22,5	5545	3,942	3,15	223,67	174,67	0,7809
Versuchsperson Sch.															
6. 10.	39—40	7800	4,592	3,47	323,30	244,30	0,756	21,20	7,0	6900	4,871	3,84	302,20	241,15	0,798
9. 10.	40	6089	4,632	3,14	282,00	191,20	0,747	37.50	15,0	5512	4,862	3,64	244,50	183,05	0,748
10. 10.	40	6784	4,412	3,41	299,31	231,30	0,773	25,00	9,1	5235	5,622	3,94	274,74	192,55	0,7009
31. 10.	41	7080	5,142	3,94	325,48	246,00	0,758	49,00	17,0	6500	4,732	3,95	276,72	231,00	0,8340
23. 9.	43	9143	4,532	3,96	414,37	362,07	0,873	133,10	46,5	6630	4,330	3,05	287,27	202,91	0,7039

ebenso war die CO_2-Bildung deutlich vermehrt und der respiratorische Quotient erfuhr eine erhebliche Zunahme. Die Temperatur der von Winternitz benutzten Bäder schwankte zwischen 41° und 39°. Die Versuche dehnten sich bis zu einer Stunde aus. Dieser Umstand bedingt es hauptsächlich, dass Winternitz höhere Werthe als wir gefunden hat. Denn die lange Dauer des Versuches gestattete eine starke Durchwärmung des Körpers, als bei unseren Versuchen von 15—20 Minuten Dauer möglich war. Das heisse Wasserbad hebt die physikalische Wärmeregulation auf. Die Wärme kann nicht nach aussen abgegeben werden. Die Wärmebildung aber wird wiederum nicht unter das zur Erhaltung des Lebens nothwendige Maass eingeschränkt. Die Folge ist eine starke Durchwärmung des Körpers, eine Wärmestauung, die ihrerseits die Körpertemperatur ansteigen lässt; die Erhöhung der Körpertemperatur bedingt aber wieder eine Steigerung der Zersetzungen, daher der vermehrte O_2-Bedarf im heissen Bade, trotz vollkommener Körperruhe. Dass erhöhte Körpertemperatur die Oxydationen vermehrt, hat schon vor Jahren Pflüger gezeigt. Für den Menschen haben es die Untersuchungen von H. Winternitz u. a. bestätigt.

Der respiratorische Quotient hat sich bei den Badversuchen bis zu 40° nicht wesentlich verändert. Dagegen ist er bei den Versuchen vom 20. und 21. 9. sogar grösser als 1. Der Grund ist nicht in einer vermehrten CO_2-Production, sondern in der durch das heisse Bad bewirkten besseren Ventilation der Lunge zu suchen. Hätten die Versuche länger angedauert, so wäre der respiratorische Quotient kleiner geworden, wie wir es beim Versuch vom 23. 9. sehen, wo er 0,873 beträgt, obwohl das Bad dieselbe Temperatur von 42° hatte. Die Gefahr des Collapses liess eine längere Dauer der Versuche nicht zu.



Tabelle VI.
Kaltes Bad.
Versuchsperson Th. 55 kg.

Datum	Temperatur	Badversuch: Athemgrösse in ccm pro Minute	O_2-Verbrauch in pCt.	CO_2-Production in pCt.	O_2-Verbrauch in ccm pro Minute	CO_2-Production in ccm pro Min.	Resp. Quotient	Zuwachs d. CO_2-Verbrauchs pro Minute im ccm	Zuwachs d. O_2-Verbrauchs in pCt.	Normalversuch: Athemgrösse in ccm pro Minute	O_2-Verbrauch in pCt.	CO_2-Production in pCt.	O_2-Verbrauch in ccm pro Minute	CO_2-Production in ccm pro Min.	Resp. Quotient
21. 9.	25	12 440	4,921	4,09	611,06	508,80	0,832	396,76	176	6700	3,772	3,100	224,30	184,45	0,822
25. 9.	20	14 000	4,412	3.83	560,20	487,20	0,869	337,94	150	6390	3.492	2,950	223,14	188,50	0,844
21. 11.	25	8 270	4,502	3,76	372,33	310,96	0,835	159,53	75	5150	3,130	4,132	212,80	161,20	0,737
21. 11.	23	12 600	4,852	4,30	611,35	541,80	0,886	400,54	190	5470	3,852	3,280	210,71	179,40	0,851
Versuchsperson Sch., 69 kg.															
12. 10.	17	13 500	5,642	4,87	696,23	600,97	0,863	418,47	150	6860	4,452	3,490	278,70	218,47	0,782
3. 11.	28	9 270	4,422	4,02	376,97	342,70	0,909	32,20	16	}7600	4,619	3,680	324,72	258,70	0,796
3. 11.	25	12 660	5,582	4,92	648,07	571,20	0,881	272,00	72						

Bedeutend gewaltiger als im heissen Bade ist der O_2-Mehrverbrauch im kalten Bade unter 25°. In unseren Versuchen ist er von 72 pCt. im Minimum bis zu 109 pCt. gestiegen, die Kohlensäureproduction ist im gleichen Maasse gewachsen, der respiratorische Quotient zeigt eine geringe Verschiebung nach oben. Fragen wir nach den Ursachen des grossen Mehrbedarfs von O_2, so können sie nur in dem grossen Wärmeverlust liegen, den der Körper im kalten Bade erleidet. Da die physikalische Wärmeregulirung nicht ausreicht, setzt eine stärkere Wärmeproduction ein. Der Mensch regulirt chemisch. Ob der Kältereiz für sich allein schon die chemische Wärmeregulation veranlasst, wie es Rubner annimmt, oder ob das starke Muskelzittern erst die Veranlassung der vermehrten Wärmeproduction ist, ist eine Frage, die hier nicht entschieden werden kann. Doch erscheint es uns nach dem Verhalten der Versuchspersonen, die durchaus nicht besonders stark und nicht dauernd Kältezittern hatten, wahrscheinlich, dass das Muskelzittern allein nicht die Ursache der mächtig gesteigerten Wärmeproduction sein kann.

Hieran anschliessend möge eine tabellarische Uebersicht aller an einem heissen und kalten Bade mit den dazu gehörigen Normalversuchen gewonnenen Zahlen und Daten folgen, um zu sehen, inwiefern die Wirkung auf den Körper eine gleichartige oder entgegengesetzte ist.

Tabelle VII.
Respiratorischer Gaswechsel.

	Normal-versuch	Heisses Bad	Normal-versuch	Kaltes Bad
Athemvolumen pro Minute	5545 ccm	9812 ccm	5950 ccm	12440 ccm
CO_2-Production pro Minute	174,67 „	295,35 „	184,45 „	508,8 „
CO_2-Production pro Min. u. kg-Körpergew.	3,17 „	5,37 „	3,35 „	9,23 „
O_2-Verbrauch pro Minute	223,67 „	273,96 „	234,3 „	611,06 „
O_2-Verbrauch pro Min. und kg-Körpergew.	4,06 „	4,98 „	4,07 „	11,11 „
Respirat. Quotient.	0,7809	1,088	0,8223	0,8326
O_2 in der Ausathmungsluft	16,98 pCt.	18,13 pCt.	17,15 pCt.	16,01 pCt.



Beiden Bädern gemeinsam ist eine bedeutende Vermehrung des Athemvolumens, dem kalten noch mehr als dem heissen. Beträgt die Steigerung beim ersten doch über 100 pCt.; vermehrt ist sowohl beim heissen als auch beim kalten Bade der O_2-Verbrauch und die CO_2-Production. Allerdings in verschieden hohem Maasse. Der Mehrverbrauch von O_2 im heissen Bade beträgt 22,5 pCt., im kalten 176 pCt. Auch das Verhältniss zwischen O_2-Verbrauch und CO_2-Production hat sich in beiden Badversuchen zu Gunsten der CO_2-Production verschoben, so dass der respiratorische Quotient gestiegen ist. Der hohe respiratorische Quotient von 1,08 an ist bereits oben gewürdigt worden. Einen Unterschied zeigt die Exspirationsluft in ihrem Gehalt an O_2. Im heissen Bade ist sie um 1,15 pCt. reicher an O_2 gegenüber der des Normalversuches. Im kalten Bade um 1,14 pCt. ärmer an O_2 gegenüber der des Normalversuches. Wird im kalten Bade schon absolut eine grössere Luftmenge inspirirt, so wird sie obendrein noch intensiver ausgenutzt. Im heissen Bade ist die absolute Luftmenge nicht nur geringer, sondern sie verlässt auch O_2-reicher den Körper. Die Ausnutzung des O ist schlechter als in der Norm.

Tabelle VIII.

Circulationssystem.

	Normal-versuch	Heisses Bad	Normal-versuch	Kaltes Bad
Alveoläre O_2-Spannung in mm-Hg	104,84	124,2	108,45	106,7
O_2-Capacität des Blutes in Vol.-pCt.	18,8	18,3	18,8	18,8
O_2-Gehalt des arteriellen Blutes in Vol.-pCt.	18,304	18,304	18,304	18,304
O_2-Spannung des venösen Blutes in mm-Hg	45,68	48,737	39,46	37,22
CO_2-Spannung des venösen Blutes in mm-Hg	33,76	36,16	34,58	34,46
O_2-Gehalt d. venösen Blutes in pCt. d. O_2-Capacität	76	50	71	62
O_2-Gehalt des venösen Blutes in Vol.-pCt.	14,288	15,04	13,348	11,656
O_2-Verbrauch des Körpers pro Minute	223,67	273,9	224,3	611,6
Blut-Minutenvolumen in ccm	5569,6	8393,2	4526,0	9191,6
Desgl. pro kg Körpergewicht	101,2	152,6	82,2	167,1
Herzschlagvolumen in ccm	84,38	69,94	65,59	109,47
Desgl. pro kg Körpergewicht	1,52	1,27	1,19	1,99
O_2-Verlust pro 100 ccm Blut	4,016	3,264	4,596	6,648

Sowohl das heisse als auch das kalte Bad zeigen ein erheblich vergrössertes Minutenvolumen, das Schlagvolumen bewegt sich aber in entgegengesetzter Richtung, es ist im heissen Bade deutlich vermindert, im kalten bedeutend gestiegen. Von besonderem Interesse ist bei den beiden Bädern die O_2-Ausnützung des Blutes. Der O_2-Gehalt des venösen Blutes im heissen Bade ist grösser als beim zugehörigen Normalversuch, er beträgt 15,04 Volumenprocent zu 14,28 in der Norm; die Ausnützung beträgt nur 18 pCt. zu 22 pCt. des venösen Blutes im Normalversuch. Das kalte Bad dagegen zeigt eine Vermehrung der Sauerstoffausnützung; das venöse Blut enthält nur 11,656 Volumprocent O_2 zu 13,348 Volumenprocent im Venenblute des Normalversuchs. Der O_2-Verlust ist bei ihm 36 pCt. zu 27 pCt. im Normalversuch.



Diese Zahlen erlauben uns einen tieferen Einblick in die Vorgänge im Körper unter dem Einfluss der verschiedenen Temperaturwirkungen. Gleichlaufend mit dem mächtig erhöhten O_2-Verbrauch im kalten Bade ist der Verlust an O_2 in der Circulation, also die Ausnützung des O_2 in den Capillaren eine grössere; die chemischen Processe in den Geweben sind intensiver, die Wärmebildung im Körper eine grössere. Im Gegensatz hierzu steht das Verhalten während des heissen Bades. Das Venenblut kehrt reicher an O_2 in die Lungen zurück, der Verlust in den Capillaren ist ein geringerer. Dementsprechend sind die Oxydationen nicht in dem Maasse gesteigert als im kalten Bade.

Die durch die Athmung mehr aufgenommene O_2-Menge fällt bei den Temperaturen bis 41° ausschliesslich oder fast ausschliesslich auf die Athmung und Herzthätigkeit. Erst bei höheren Temperaturen ist der O_2-Verbrauch in der Athmung vielleicht höher als es der Athem- und der Herzarbeit entspricht. Der Gedanke drängt sich ohne weiteres auf, dass die vermehrte Athem- und Herzarbeit im heissen Bad nur dem Ausgleich der Wärme dient, deren Abgabe durch die Haut verhindert ist. Wir haben hier einen Zustand vor uns, der dem „Hacheln" der Hunde entspricht, das die Unfähigkeit der Wasserabgabe durch die Haut bei Hitze und Muskelarbeit compensirt. Aus diesen Beobachtungen geht aber auch mit Deutlichkeit hervor, dass es sich bei den Wirkungen temperirter Bäder allein um Störungen des Wärmegleichgewichtes handelt und um Reactionen, die im kalten Bade chemischer, im heissen physikalischer Natur sind. In dem einen Falle (kaltes Bad) vermehrte Wärmebildung und nur secundäre Erhöhung der Herz arbeit zur Beschaffung des notwendigen O_2. Im zweiten Falle (heisses Bad) eine primäre Erhöhung der Athem- und Herzarbeit zur Erzielung einer vermehrten Wärmeabgabe durch die Lungenluft. Mit Sicherheit lässt sich ausschliessen, dass die Aenderung der Circulationsgrössen nur durch rein locale, auf die Blutgefässe der Haut wirkende Einflüsse im Sinne einer Vaso-Constriction bezw. Dilatation, die ihrerseits Blutdruckänderungen und dadurch Veränderungen der Herzarbeit nach sich ziehen, bedingt seien.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sind kurz folgende:

1. Die Methode von Plesch ist theoretisch richtig und unter gewissen Voraussetzungen auch practisch verwerthbar. Diese Voraussetzungen sind Gewöhnung an die Ventilathmung, Vergleich nur zeitlich auf einander folgender Versuche, nicht unter 10 und nicht über 20 Secunden dauernde Sackathmung.
2. Das Herzschlagvolumen, das Minutenvolumen, die O_2-Ausnützung im Venenblute wechselt bei den gleichen Individuen an verschiedenen Tagen innerhalb breiter Grenzen.
3. Das indifferente Bad ist ohne Einfluss auf Herzarbeit, Minuten- und Schlagvolumen und Puls.
4. Das heisse Bad geht mit einer Verminderung des Schlagvolumens, geringer Vermehrung des Minutenvolumens und Steigerung der Pulsfrequenz einher.



5. Das kalte Bad geht mit einer Vermehrung des Minuten- und Schlagvolumens, mit einer Verminderung oder mässigen Beschleunigung der Pulsfrequenz einher.
6. Die chemischen Processe sind im kalten Bade mächtig gesteigert und bilden die Ursache für die Veränderung der Blutcirculation.
7. Die chemischen Processe sind im heissen Bade bis 41° nur so weit gesteigert als die Athmung und Herzarbeit vermehrte Ansprüche an die Oxydation stellen. Letztere sind primär und dienen der Möglichkeit, durch erhöhte Lungenventilation Wärme abzugeben. Bei Bädern über 41° sind die Mehrzersetzungen ausserdem durch die gesteigerte Körpertemperatur bedingt.

Literatur.

1. Otfried Müller, Beiträge zur Kreislaufphysiologie des Menschen, besonders zur Lehre von der Blutvertheilung. Samml. klin. Vortr. Innere Medicin. No. 194—196.
2. Plesch, Hämodynamische Studien. Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Ther. Bd. 4.
3. Bornstein, Ueber das Herzschlagvolumen, besonders im kalten und warmen Bade. Ebenda. Bd. 9. 1911.
4. v. Kries, Ueber die Methoden zur Beobachtung der arteriellen Blutströmung beim Menschen. Ebenda. Bd. 9. S. 453.
5. Christen, Tachographie, Pulsvolumen und Schlagvolumen. Ebenda. Bd. 9. S. 607.
6. Loewy u. v. Schrötter, Untersuchungen über die Blutcirculation des Menschen. Ebenda. Bd. 1. S. 197.
7. Christian Bohr, Blutgase und respiratorischer Stoffwechsel in Nagel's Handbuch der Physiologie. Bd. 1. 1909.
8. Pütter, Der intrapulmonale Sauerstoffverbrauch des Menschen. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 73. 3. u. 4. Heft. 1911.
9. Markoff, F. Müller u. N. Zuntz, Eine Stickstoffoxydulmethode zur Bestimmung der umlaufenden Blutmenge im lebenden Körper. Zeitschr. f. Balneol. No. 14/15. 1911.

10 u. 11. Mohr, Ueber regulirende und compensirende Vorgänge im Stoffwechsel der Anämischen. Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Therap. Bd. 2. S. 435, C. Oppenheimer's Handbuch der Biochemie. Bd. 4.

12. Morawitz u. Röhmer, Ueber die Sauerstoffversorgung bei Anämien. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 94.
13. H. Winternitz, Ueber die Wirkung verschiedener Bäder etc. Ebenda. Bd. 72.



XV.

Aus der medicinischen Klinik zu Greifswald
(Director: Prof. Dr. Steyrer).

Eine graphische Methode zur unblutigen Bestimmung des Venendruckes am Menschen.

Von

Dr. **Ludwig Frank**, und Dr. **Max Reh**,
Assistenzarzt. Volontärarzt der Klinik.

(Mit 2 Abbildungen und 5 Curven im Text.)

Wenn auch hinsichtlich der Verwerthbarkeit des Blutdruckes für die Beurtheilung der Kreislaufverhältnisse, speciell der Herzarbeit, von berufener Seite vor allzu weitgehenden Schlüssen gewarnt wurde, findet doch die Wichtigkeit der Bestimmungen des Blutdruckes hinreichende Betonung. War es zunächst die Bestimmung des arteriellen Maximums und Minimums, der Pulsdruckamplitude, welche einen Fortschritt in der Erforschung der Blutdruckverhältnisse bedeutete, so wurde ein weiterer, höchst wesentlicher Schritt in dieser Beziehung gethan durch die Bestimmung des venösen Druckes.

Betonte schon Otfried Müller, dass bei aller Zurückhaltung gegenüber der Speculation die Messung des arteriellen Blutdruckes wichtige diagnostische Fingerzeige eröffnet, so konnten Moritz und v. Tabora bei der Veröffentlichung ihrer Venendruckbestimmung zeigen, dass die gleichzeitige Bestimmung des Venendruckes weitgehenden Einblick in die Kreislaufsverhältnisse gestattet, so dass vielleicht dadurch der Weg zu einer rationellen Therapie geebnet werden wird.

Es soll nicht der Zweck dieser Zeilen sein, alle hierbei in Betracht kommenden Verhältnisse theoretisch zu erörtern, wir verweisen hierfür auf die Arbeiten von Tigerstedt, Otfried Müller und auch von Moritz und v. Tabora, in denen es ausführlich geschieht, und beschränken uns hier auf die Mittheilung einer graphischen Methode, die uns gestattet, auf unblutigem Wege eine Bestimmung des Venendruckes vorzunehmen.

Die Methoden unblutiger Venendruckmessung, welche Gärtner, v. Bach und v. Recklinghausen angegeben haben, und welche von O. Frank in kurzer übersichtlicher Arbeit zusammengestellt worden sind, beruhen alle auf dem Eintritt sichtbaren Zusammenfallens einer Haut-



vene. Sie scheinen den Weg in die klinische Praxis nicht gefunden zu haben.

Einen wesentlichen Fortschritt bedeutet die von Moritz und v. Tabora angegebene Methode, bei welcher mit Hilfe der Venenpunktion der Druck in einer oberflächliches Armvene, der Vena mediana cubiti, exact bestimmt werden kann. Wir haben hierin eine Messung, welche sich vor allem zur Nachprüfung anderer Methoden eignet. Wir glauben dagegen nicht, dass sich dieses Verfahren wegen des dazu nöthigen Apparates,

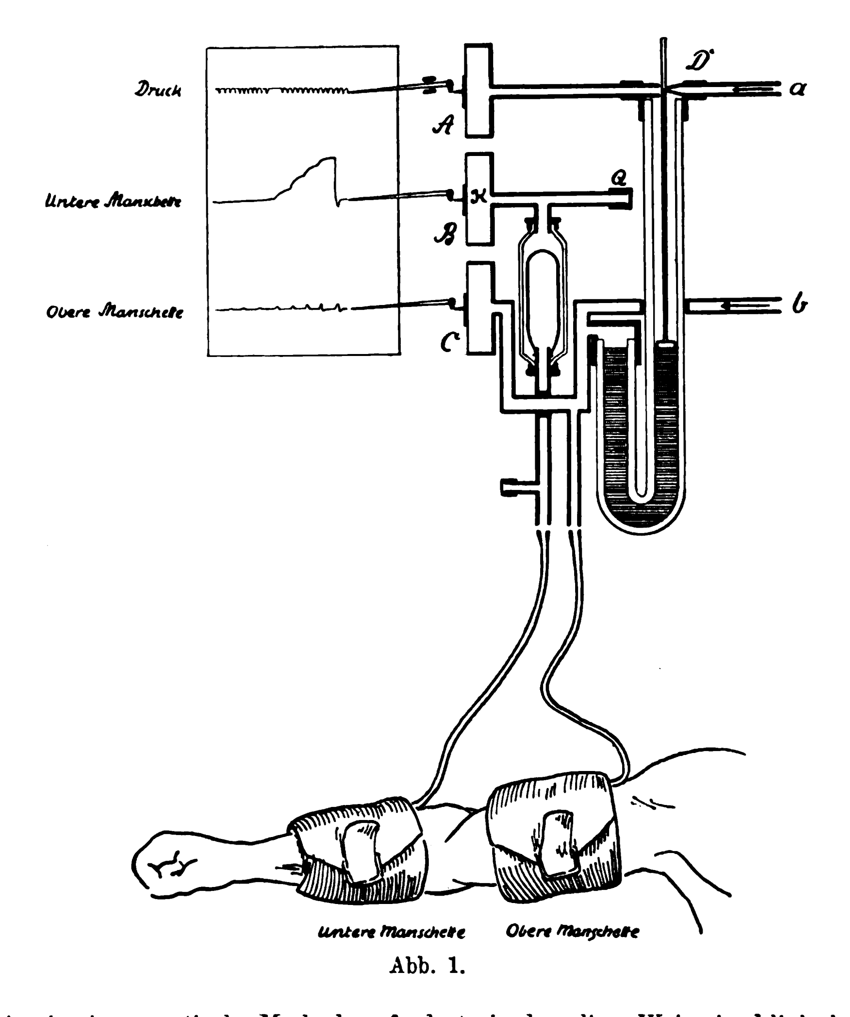


Abb. 1.

wie sie eine aseptische Methode erfordert, in derselben Weise im klinischen Betriebe einbürgern wird, wie die arterielle unblutige Druckmessung. Hier soll unsere Methode ergänzend eintreten.

Da sie sich auf den gleichen Principien aufbaut, wie die von dem einen von uns angegebene zur Bestimmung des systolischen Druckes, so sei an der Hand eines Schemas die letztere kurz wiedergegeben.

Das Schema zeigt uns das beim Uskoff'schen Apparat verwandte Registrirmanometer, welches einen mit einem Maasstab versehenen Schwimmer trägt. Der Stab ist in regelmässigen Abständen durchlocht.

Durch Anblasen der Düse D wird Luft durch die vorbeigleitenden Oeffnungen geblasen, so dass in dem gegenüberliegenden Rohre Luftverdichtungen entstehen. Hierdurch wird der Schreiber der Marey'schen Kapsel A in Bewegung gesetzt, so dass eine Zackencurve entsteht. Das Manometer steht in Verbindung mit einer am Oberarm angelegten Manschette (Kapsel C sei als hier unwesentlich übergangen). Am Unterarm liegt eine zweite bis zum Anliegen aufgeblasene Manschette, welche mit Einschaltung eines Druckreducirventiles (s. unten) mit Kapsel B verbunden ist.

Bei der Messung des systolischen Druckes wurde der Druck in der Oberarmmanschette bis über das zu erwartende Maximum erhöht. Sodann wurde die bis dahin durch ein Anlassventil (Q, vergl. unten) ausgeschaltete Kapsel B eingeschaltet.

Bei dem nun folgenden langsamen Absinken des Druckes bewirkten die ersten unter der Manschette am Oberarm durchschlagenden Pulswellen in Folge der damit verbundenen Blutzufuhr eine Volumenvermehrung des Unterarmes und damit einen Treppenanstieg der durch Kapsel B geschriebenen Curve. Der Beginn des Anstieges entspricht dem Moment, in welchem der sinkende Manschettendruck die Höhe des systolischen Druckes passirt (s. Curve I).

Aehnlich geschieht die Aufnahme des Venendruckes durch Schreiben einer Volumcurve. Jedoch verwandten wir hier an Stelle des Quecksilbermanometers ein Wassermanometer wegen der Registrirung von erheblich geringeren Druckwerthen, wie sie ja die Venendruckmessung erfordert.

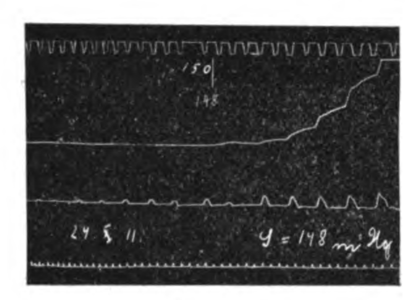
Es wird wieder die am Unterarm liegende Manschette gerade bis zum genauen Anliegen aufgeblasen. Sodann wird der Druck in der Oberarmmanschette langsam und gleichmässig gesteigert. Solange wir uns unterhalb des Druckes befinden, der in den Armvenen herrscht, bleibt das Lumen derselben unbeeinflusst, alles arterielle, in den Unterarm strömende Blut fliesst ungehindert durch die Venen wieder ab. Damit bleibt das Volumen des Unterarmes das gleiche und die Kapsel B registrirt eine horizontale Linie, oder, je nach dem festen oder weniger festen Anliegen der Unterarmmanschette, eine mehr oder minder deutliche Pulscurve in horizontaler Linie.

Mit dem Ueberschreiten des Venendruckes in der Oberarmmanschette werden die Oberarmvenen comprimirt, es tritt eine Behinderung des venösen Abflusses ein, eine Stauung, und damit eine Volumenzunahme des Unterarmes, die ihrerseits ein Ansteigen der von der Marey'schen Kapsel B geschriebenen Curve bedingt. Derartige Curven sind Curve 2 und 3.

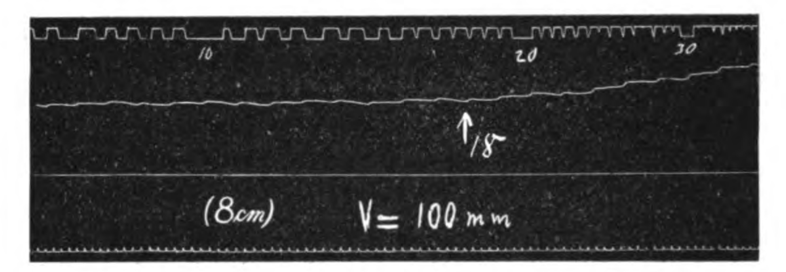
Nicht immer ist der Augenblick des Curvenanstieges leicht zu bestimmen. Verdrängung der Gewebsflüssigkeit durch die Oberarmmanschette kann ein allerdings weit weniger steiles Ansteigen der Curve schon vorher bewirken, heftige Athmung und Pulsschwankungen bewirken entsprechende Veränderung des Curvenbildes (Curve 4 und 5).

Man kann sich gegen die Erschwerung der Ablesung durch Betrachtung der Curve von seitwärts, besser aber durch Anlegen eines Lineals an die Curve helfen.

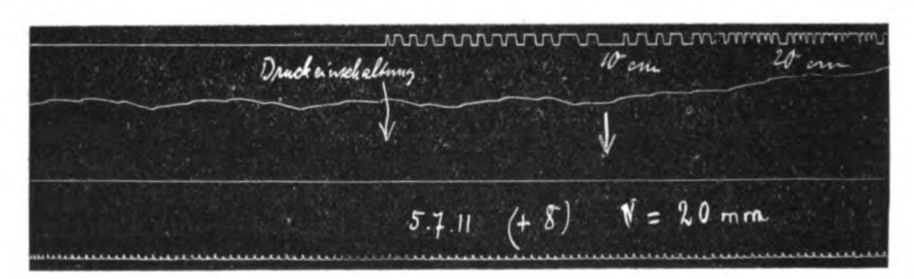




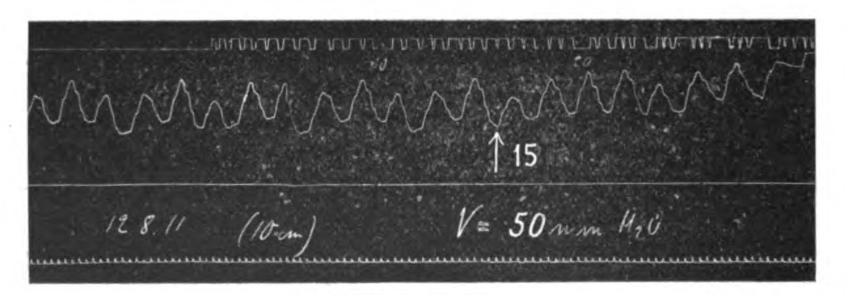
Curve 1. Curve 2.



Curve 3.



Curve 4.



Curve 5.

Einen Einwand gegen die Methode sehen wir darin nicht, da ja das Lesen von Curven immer eine gewisse Uebung erfordert.

Alle Messungen werden am liegenden Patienten vorgenommen. Die Auswerthung der Curve geschieht durch Subtraction der Höhe der Blut-

säule vom Oberarm bis zum rechten Vorhof: Diese erhalten wir, indem analog dem Vorgehen von Moritz und v. Tabora mit Winkellineal und Libelle die Höhendifferenz des Oberarmes und der Brustwand bestimmt und die Höhe des präventricularen Reservoirs durch Abzug von dieser Differenz in Rechnung gebracht wird.

Was die Apparate betrifft, so bedienten wir uns des Uskoff'schen Apparates. Jedoch lässt sich jeder mit 2 Marey'schen Trommeln versehene Sphygmograph hierbei verwenden, wenn die zur Druckschreibung dienende Kapsel eine Beschränkung der Zeigerbewegung erfährt.

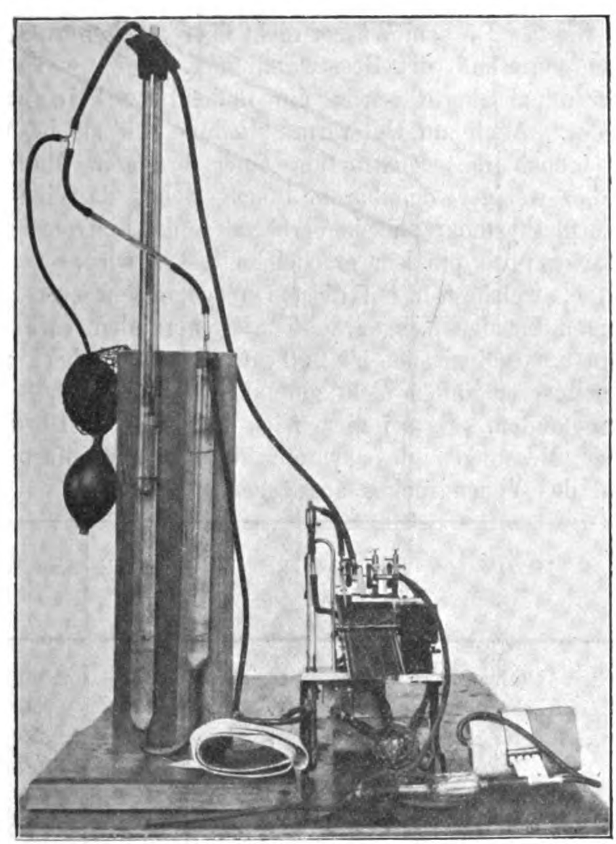


Abb. 2.

Das U-förmige Wassermanometer von 2,5 cm lichter Weite, dessen höchstmögliche Niveaudifferenz entsprechend den practischen Anforderungen $2 \times 30 = 60$ cm beträgt, enthält als Schwimmer ein halbes Reagensglas, das oben mit einem Kork verschlossen ist. Auf diesem ist der in Abständen von $^1/_3$ cm (Werth $= ^2/_3$ cm) durchbohrte Maasstab befestigt und wird so durch den Schwimmer getragen.

Das Reagensrohr ist in seinem Durchmesser erheblich kleiner als die lichte Manometerrohrweite beträgt und ist unten, um eine Hemmung durch einseitige Adhäsion zu vermeiden, von einem Ringe umgeben, der seinerseits noch reichlich Spielraum hat. Oben läuft der Maasstab in einer bequemen Führung zwischen Düse und Aufnahmerohr.



Die Vorrichtung zur Druckabschwächung besteht aus einer starrwandigen Kapsel, welche durch ein T-Rohr bei Q (s. Skizze) mit der Aussenluft, bei K mit der Marey'schen Kapsel communicirt. In diese ist luftdicht eingefügt ein mit der Manschette verbundenes Glasrohr, das innerhalb der Kapsel in ein Säckchen mündet, das aus feinem Gummi besteht. Die Manschette wird aufgeblasen und dann mit dem Glasrohr verbunden, während der Quetschhahn Q geöffnet ist. Wird nun Q geschlossen, so müssen alle Volumänderungen des Unterarmes, und damit solche des Gummisäckchens auf die Kapsel B wirken. Der Druck der Unterarmmanschette kann in weitem Maasse variiren, doch dürfte es rathsam sein, ihn etwa 5 ccm Wasser nicht überschreiten zu lassen, wenn der Arm 10 cm unterhalb der Brustwand liegt.

Als Oberarmmanschette wurde die übliche Recklinghausen'sche Binde verwendet. Auch am Unterarm brachten wir sie in Anwendung, beabsichtigen jedoch die Construction einer breiteren Manschette mit reichlichem aber weniger dehnbarem Innengewebe, da eine möglichste Annäherung an plethysmographische Verhältnisse das Eintreten der Stauung, den Curvenanstieg noch präciser erscheinen lassen wird.

Die Werthe, welche wir auf diesem Wege mit unserer Methode erhielten, betrugen für den Venendruck unter normalen Verhältnissen 10 bis 60 mm, unter pathologischen bis 200 mm Wasser, wobei zu bemerken ist, dass unter unseren Fällen nicht einmal solche mit sehr beträchtlicher Stauung sich befanden. Es sei hier noch zur besseren Illustrirung eine Tabelle einiger Messungen des systolischen (S) und diastolischen (D) arteriellen und des Venendruckes angegeben.

	mm Hg S	mm Hg D	mm H_2O V
Aorteninsufficienz. Aelterer Mann: a) decompensirt	158	60	170
b) nach 8tägiger Behandlung	190	66	50
Aorteninsufficienz. Junger Mann, compensirt	130	60	70
Arteriosklerose	168	100	20
Myodegeneratio cordis: a) frisch	150	70	100
b) 28 Tage behandelt	162	80	60
Aortitis luetica (Sectionsbefund)	133	92	140
Anaemia perniciosa	113	75	60

Unsere Werthe entsprechen in ihrer normalen und pathologischen Breite recht gut den von Moritz und v. Tabora angegebenen. Einen viel anschaulicheren Beweis für die zu erwartende Brauchbarkeit der Methode liefern die in der Tabelle angeführten Fälle, an denen vor und nach der Behandlung Messungen gemacht wurden. Wir geben zum Schluss der Hoffnung Ausdruck, dass unsere Mittheilung zur Venendruckmessung anregen wird. Eine kurze Notiz über den Bezug der Apparate wird später gegeben werden.



Literatur.

1. Müller, O., Der arterielle Blutdruck und seine Messung beim Menschen. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. II. 1908.
2. Moritz und v. Tabora, Ueber eine Methode, beim Menschen den Druck in den oberflächlichen Venen exact zu bestimmen. Deutsches Archiv f. klin. Med. 1910.
3. Tigerstedt, Der arterielle Blutdruck. Erg. d. Phys. Bd. 6.
4. v. Recklinghausen, Unblutige Blutdruckmessung. Archiv f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 55.
5. Frank, O., Handbuch der physiologischen Methodik (Tigerstedt). II. S. 295.
6. Frank, L., Ueber die graphische Bestimmung des maximalen und minimalen Blutdruckes. Zeitschr. f. experim. Path. u. Ther. Bd. 9. 1911.



XVI.

Aus der experimentell-biologischen Abtheilung des Königlichen pathologischen Instituts der Universität Berlin.

Die Ausscheidung der Magenfermente (Lab und Pepsin) durch den Urin.

Von

Dr. **E. Fuld** (Berlin) und Dr. **K. Hirayama** (Tokio).

Am 11. Mai 1910 haben wir vor der Medicinischen Gesellschaft zu Berlin eine Mittheilung über unsere Erfahrungen mit der Bestimmung der Magenfermente im Urin vorgetragen. Die Publication unseres Vortrages folgte als Originalabhandlung in der Nummer der Berl. klin. Wochenschrift vom 23. Juni 1910. Fast genau gleichzeitig mit letzterer erschien eine Arbeit über die Pepsinausscheidung im Harn von Ellinger und Scholz. Wenn wir mit der vorliegenden ausführlicheren Publication unserer Versuche etwas länger gezögert haben, so hat dies seinen Grund in unserem Wunsch, das Schicksal einiger der von uns untersuchten Patienten weiter zu verfolgen, um in dieser Art unsere Diagnosenstellung weiter zu sichern.

Diese Zurückhaltung erschien um so mehr geboten, als es sich um ein ambulantes Material, grösstentheils aus dem Ambulatorium, sowie der Privatpraxis des einen von uns handelt, und da unsere Resultate in einem gewissen Gegensatz zu den kurze Zeit nachher veröffentlichten Ergebnissen der genannten Autoren stehen, welche sich auf das klinische Material von Scholtz stützen.

In der an diese Publication anschliessenden Discussion hat es nicht an Stimmen gefehlt, welche unserem ursprünglichen Standpunkt sich näherten. Des weiteren hat auf Anregung des einen von uns Herr Pechstein sich mit der Untersuchung der Magenfermente im Urin von Säuglingen beschäftigt. Diese Arbeit, sowie diejenige von Scholz und Ellinger ist reich an literarischen Hinweisen auf ältere Arbeiten, so dass wir uns füglich hinsichtlich der älteren Literatur kurz fassen können.

Wir halten es für richtig, in der folgenden Mittheilung die Darstellung der physiologischen Verhältnisse der Fermentabscheidung im Urin, wie sie sich aus unseren Versuchen ergiebt, voranzustellen und ihr die klinischen Beobachtungen, sowie die sich aus ihnen ableitenden Schlüsse folgen zu lassen zugleich mit der Erörterung des Standpunktes der andern Autoren, welche in dieser Frage das Wort ergriffen haben.



Wir glauben dadurch den Punkt, welcher zufällig Gegenstand einer Controverse geworden ist, etwas mehr seiner geringeren Wichtigkeit entsprechend in den Hintergrund treten zu lassen, um wichtigeren Ergebnissen den Vorrang einzuräumen, in welchen (soweit sie von beiden Autorenpaaren bearbeitet sind) im Ganzen eine erfreuliche Uebereinstimmung zwischen uns und dem unabhängig von uns arbeitenden Königsberger Autoren zu constatiren sein wird. Uebrigens ist auch der zur Zeit anscheinend bestehende Widerspruch in der klinischen Beurtheilung der Pepsinausscheidung wohl nur ein scheinbarer, und wir hoffen, dass der Fortgang der Forschungen auch hier zu einer vollen Uebereinstimmung führen werde.

Bereits vor längerer Zeit wurde nachgewiesen, dass der Urin unter Umständen peptisch wirken kann, woraus die Untersucher ohne weiteres auf die Anwesenheit von Pepsin im Urin schlossen. Ihr Vorgehen bestand meist in der Eintragung einer Fibrinflocke in den Urin, welche sich mit den Fermenten belud und dann nach Uebertragung in Salzsäure von geeigneter Acidität sich auflöste. Es handelt sich hier also um eine Art von Anreicherungsverfahren, welches zur quantitativen Auswerthung des Pepsingehaltes wenig geeignet ist. Eine solche wurde von Grützner angestrebt, der sich der von ihm ausgearbeiteten colorimetrischen Pepsinbestimmung bediente. (Bestimmung der in Lösung gegangenen Fibrinmenge aus dem Freiwerden von Carmin, mit welchem das Fibrin gefärbt war.)

Dieses Verfahren ist in der Art seiner Ausführung nicht streng quantitativ, da die Grösse der Fibrinstückchen, sowie ihr Färbungsgrad u. s. w. u. s. w. schwankend sind, und da ausserdem mit willkürlichen Farbeinheiten gearbeitet wird. Immerhin ist das Verfahren im Stande, werthvolle Anhaltspunkte zu bieten, und aus diesem Grnde ist es zu bedauern, dass dasselbe zu der Zeit, als es noch kein besseres gab, sich in die Klinik nicht recht einführen konnte und vor der scheinbar besser definirten sogenannten Mett'schen Methode zurücktreten musste, die neben zahlreichen andern Fehlern auch den der mangelnden Schärfe besitzt.

Neuerdings steht eine Anzahl von Verfahren der Pepsinbestimmung zu Gebote, welche eine Wiederaufnahme der Untersuchung thunlich und wünschenswerth erscheinen liessen. Der erste, welcher sich mit solchen Untersuchungen wieder beschäftigte, war (in einer anfänglich von uns übersehenen Arbeit) Wilenko. Er gelangte zu bemerkenswerthen Ergebnissen in theoretischer und praktischer Richtung. Die Methode, deren er sich bediente, war die auf Grund älterer Beobachtungen Jacoby's, von diesem im Verein mit Solms empfohlene Ricinmethode.

An dieser Stelle auf eine Kritik dieser Methode einzugehen, erübrigt sich auf Grund des von Fuld und Andern Gesagten. Verglichen mit der Grützner'schen Methode kommt ihr die bessere Definition in der Bereitung des Verdauungsgemisches zu, nicht aber in dessen Beschaffenheit, und folglich auch nicht in ihrer Genauigkeit.

Da man bei der Jacoby-Solms'schen Methode in trüber Lösung arbeitet, widerfuhr es Wilenko anfänglich, dass er die Neutralisation der

freien Salzsäure durch den Urinzusatz übersah. Hierin erblickte er den Anlass, sehr genaue Vorschriften über die Ansäurung des Urins zu geben, ein Verfahren, das unserer Meinung nach über das Ziel hinausschiesst und das Anwendungsfeld der Methode einzuschränken geeignet ist. Unsere eigenen Versuche, über welche wir hier nicht in chronologischer, sondern in logischer Reihenfolge berichten wollen, wurden nach der von Fuld und Levison ausgearbeiteten Edestinmethode ausgeführt und zwar in deren Anwendungsweise für pepsinarme Lösungen. Zu dem Ende wird die Digestionszeit auf eine Stunde verlängert und die Digestionstemperatur auf 38 Grad erhöht. Da es oft nöthig ist, etwas grössere Urinmengen anzuwenden, so muss das Säurebindungsvermögen des Harns berücksichtigt werden, welches sich ohne weiteres dadurch bemerkbar macht, dass er beim Zusammenbringen mit der Edestinlösung (bereitet durch Kochen von einem Theil Edestin auf 1000 Theile einer Salzsäure von der Acidität 30 und verwendet stets in der Menge von 2 ccm) diese ausfällt. Versuche mit Congopapier, sowie auch mit Titration ergaben, dass es genügt zu 9 ccm Urin 1 ccm Normalsalzsäure zuzusetzen, um eine für die Versuchszwecke ausreichend definirte Acidität (an freier Salzsäure) in sämmtlichen Gläsern der Versuchsreihe herzustellen. Zur Ausfällung des etwa unverdaut gebliebenen Edestins nach Ablauf der Digestionszeit benutzen wir 6 Tropfen einer 30 proc. Chlornatriumlösung. Es sei übrigens ausdrücklich bemerkt, da Takeda diesen Punkt bemängelt, dass wir in den ersten Röhrchen jeder Reihe — denjenigen mit 0,8—2,0 Uringehalt — stets noch einige Tropfen der Kochsalzlösung nachträglich hinzufügten, etwa in der Weise, wie dieser Autor es angiebt, in der Absicht, eine etwa wegen zu geringer Kochsalzconcentration der Beobachtung entgehende Trübung zur Anschauung zu bringen. Uebrigens können wir uns nicht entsinnen, durch diese Vorsicht mehr als höchstens ein- oder zweimal eine geringe Unvollständigkeit der Verdauung nachgewiesen zu haben.

Mittels der angeführten Versuchsanordnung gelingt es ohne jede Schwierigkeit im Urin des Menschen wie des Hundes Pepsinwirkung nachzuweisen.

Hierbei bleibt die Frage offen, ob es sich thatsächlich um die Anwesenheit von Pepsin im Urin handelt, oder nicht vielmehr von Pepsinogen.

Bei der gewählten Versuchsanordnung, sowie derjenigen aller andern Untersucher war diese Frage nicht ohne weiteres zu beantworten, da ja durch die Acidität des Verdauungsgemenges eventuelles Pepsinogen sogleich in Pepsin übergeführt werden musste.

Immerhin erschien uns mit Hinblick auf den Ort der Resorption des peptischen Agens diese Frage von erheblichem Interesse, so dass wir versuchten, sie einer Beantwortung näher zu führen.

Wir schlugen zur Erreichung dieses Ziels zunächst scheinbar einen Umweg ein, denjenigen über das Labferment.

Von andern Untersuchern hat Wilenko den Beweis zu führen versucht, dass das Pepsin des Urins aus den Drüsen und nicht aus dem Lumen des Magens resorbirt sein müsse, indem er sich davon über-



zeugte, dass der Pepsintiter nach dem Einnehmen von Acidolpepsin bei ihm nicht anstieg — ein indirecter Beweis, dessen Werth schon darum nicht allzu hoch angeschlagen werden kann, weil gegenüber den von dem Magen gelieferten Fermentmengen die eingenommene Dosis — sie soll 85 ccm Magensaft entsprechen — wenig in Betracht kommt. In stringenterer Weise versuchten Scholz und Ellinger den Nachweis von der Abstammung der peptischen Wirkung des Urins zu liefern, indem sie sich mit Recht sagten, dass die Richtigkeit der Ansicht Wilenko's und vieler seiner Vorgänger vorausgesetzt (laut deren der Ort der Resorption des Pepsins in den Drüsenschläuchen zu suchen sei), dieses nicht in activer Form, sondern als Proferment anzutreffen sein musste. Ihre Gedankengänge sind mit den von uns weiter unten mitzutheilenden nahe verwandt, und ihre Besprechung wird daher für eine spätere Stelle aufzusparen sein.

Es war uns aufgefallen, dass nach der herrschenden Annahme (siehe z. B. Hammarsten's Lehrbuch) neben dem Pepsin nicht auch Lab im Urin vorhanden sein sollte. Dieses Verhalten steht mit den geltenden Anschauungen über die Relation der beiden Fermente in einem derartigen Widerspruch, dass man sich füglich wundern darf, in dem Streit über die Identität von Lab und Pepsin diese Thatsache nirgends zur Discussion gestellt zu sehen, wo man doch sonst auf Seiten der Gegner der unitarischen Theorie alles Erdenkliche heranzuziehen sich bemühte.

Da nun der Nachweis des Labs bei den meist gewählten Anordnungen an Schärfe weit hinter dem von uns gewählten Pepsinnachweis zurücksteht, so war es zunächst unerlässlich, mit einer entsprechend verbesserten Versuchsanordnung die betreffende Thatsache sicher zu stellen.

Zu diesem Zweck bedienten wir uns der von Blum und Fuld ausgearbeiteten Methode des Labnachweises, bei welcher wir als constant zusammengesetzte Milch eine Auflösung von Ekenberg'schem Magermilchpulver nebst Chlorcalciumzusatz nach Angabe der citirten Autoren benutzten; daneben gebrauchten wir übrigens auch gewöhnliche, frischgekaufte Magermilch. Mittels des Magermilchpulvers von Gabler-Saliter (Obergünsberg im Allgäu) erhält man ohne Kalkzusatz durch Verrühren mit dem zehnfachen Gewicht 50grädigen Wassers leicht eine constante sogleich brauchbare Milch. Trotz der Verbesserung der Methodik, Berücksichtigung der Parachymosinnatur des Menschenlabs, deren Brauchbarkeit auch für unsere Zwecke sich übrigens im Fortgang der Versuche von selbst ergeben wird, ist es uns in keinem Falle, selbst nicht durch Verlängerung der Digestionszeit auf 24 Stunden und mehr, gelungen, Lab im Urin nachzuweisen.

Ueber die Möglichkeit eines solchen Nachweises in besonderen pathologischen Fällen sowie in der Kinderheilkunde soll damit noch nicht ausgesagt sein. Vielmehr werden wir auf diese Punkte an späterer Stelle zurückkommen.

Es lag nun die Möglichkeit vor, dass dieser auffallende Gegensatz zwischen Pepsin- und Labwirkung des Urins auf der Anwesenheit von Antikörpern beruhte, welche bei der sauren Reaction der Pepsinlösungen



unwirksam, bei der annähernd neutralen des Labversuches jedoch wirksam gewesen wären.

Thatsächlich wäre ein solches Verhalten bei echten Antikörpern durchaus zu erwarten, wie unter anderm aus den Untersuchungen des einen von uns über das Antilab des Serums hervorgeht.

Allein in eigens zu diesem Zweck angestellten Versuchen ist es uns niemals gelungen, auch nur die Andeutung einer Antilabwirkung im Urin nachzuweisen.

Als Lablösung dient reiner Magensaft von Pawlow'schen Hunden, der in einer Vorrathsflasche gesammelt wurde. 0,25 ccm der zehnfachen Verdünnung legen in einer Stunde bei Zimmertemperatur 5 ccm käufliche Magermilch (nach einer Digestion im Wasserbad von 35°) während 5 Minuten völlig dick — 0,1 ccm lässt das gleiche Quantum völlig flüssig.

Neutralisirt man den Saft mit Zehntelnormal-Natronlauge, wobei 96 ccm auf 100 Saft verbraucht werden, so lässt sich mit der zehnfachen Verdünnung überhaupt keine Gerinnung mehr erreichen.

Jedoch tritt die coagulirende Wirkung wieder hervor, wenn man der an sich unwirksamen Verdünnung einen Gehalt von einem Zehntelvolum einer 20 proc. Chlorcalciumlösung ertheilt. 0,4 ccm machen dann bei der geschilderten Versuchsanordnung volle Gerinnung, 0,2 gar keine Gerinnung mehr.

Nimmt man nun einen nur wenig über dem vollwirksamen Werth liegenden Betrag, nämlich 0,6 ccm, und fügt Harn hinzu (verwendet wurde der Urin von F.), so vermochte selbst ein ganzer Cubikcentimeter die Gerinnung nicht zu verhindern. Es geht hieraus hervor, dass dem Urin eine Antilabwirkung fehlt. Wenn eine solche aufzutreten scheint, so handelt es sich um Verdünnungswirkung, wie sie auch durch Zusatz von destillirtem Wasser in gleichen oder geringeren Mengen beobachtet wird. Auch in älteren und neueren Versuchen mit Thierurinen wurde Antilab stets vermisst — nur ein schleimiger, auch sonst abnormer Pferdeurin schien solches zu enthalten.

Es blieb daher nur die Wahl zwischen zwei Möglichkeiten: Entweder müssen Pepsin und Lab sich im Stoffwechsel verschieden verhalten, derart etwa, dass das eine Ferment durch die Nieren geführt wird, das andere an ihnen vorbei, oder aber das Lab muss in irgend wie cachirter Form im Urin enthalten sein.

Diese Frage nun liess eine experimentelle Entscheidung zu, in welcher letztere Annahme ihre Bestätigung fand. Betrachtet und behandelt man nämlich den Urin als eine Labzymogenlösung, so gelingt es, wenn auch mit gewissen versuchstechnischen Schwierigkeiten, ihn in eine nachweisbar labhaltige Flüssigkeit umzuwandeln.

Zu diesem Zwecke wird der Urin im Verhältniss 1 : 10 mit Normalsalzsäure versetzt, genau wie dies oben für den Pepsinversuch angegeben wurde. Jedoch lässt man dem Gemisch seine Acidität nicht dauernd, sondern nur während etwa 15 Minuten. Nach dem Ablauf dieser Frist fügt man die äquivalente Menge Natronlauge hinzu.

Untersucht man nun diese Lösung, so findet man in ihr eine allerdings sehr schwache Labwirkung, wie folgender Versuch beweist:



Harn, in üblicher Weise „activirt", aber ungekalkt, steht während 48 Stunden bei Zimmertemperatur mit je 5 ccm Milch — zur Ausschliessung von spontaner Säuerung erhält jedes Röhrchen einen Zusatz von 2 Tropfen Senföl. Nach Ablauf der Digestionszeit kommen in jedes Röhrchen 2 Tropfen der 20proc. Chlorcalciumlösung. Das Röhrchen mit 2 ccm Urin zeigt nach der kurzen Wärmedigestion Gerinnung, dasjenige mit 1 ccm bleibt flüssig, ebenso die gleich behandelten, nicht activirten Controlen. Auch sauer belassene Urine zeigen ohne Chlorcalciumzusatz Labwirkung, welche bis 0,6 ccm auf 5 Milch reicht, während die wässerige Verdünnung der Säure aufs Zehnfache (trotz weit höheren Ionengehaltes) nur bis 2,0 coagulirend wirkt, die gekochte Controle dementsprechend überhaupt nicht, auch nicht bei 2 ccm.

Das angegebene Verfahren ist indessen zu einer quantitativen Prüfung der Verhältnisse wenig geeignet. Allein es bedarf nur eines kleinen Kunstgriffes, um es so weit zu verschärfen, dass es der oben geschilderten Methode des Pepsinnachweises ebenbürtig an die Seite gestellt werden kann.

Man fügt nach Beendigung der soeben geschilderten Vorbehandlung zu dem Urin — der Kürze halber sei diese fortan als Activirung bezeichnet — 1 ccm einer Chlorcalciumlösung von 20 pCt. hinzu. Dabei entsteht in den meisten Fällen ein ziemlich voluminöser Niederschlag, über welchen sogleich zu sprechen sein wird. Dieser „activirte" und „gekalkte" Urin ist eine Lablösung, welcher fast genau die gleiche Stärke der Labwirkung zukommt, wie sie sich für die Pepsinwirkung ohne besondere Vorbehandlung feststellen lässt. Um ein paar Werthe zu geben, so fand sich bei F. sowohl Pepsin wie Lab positiv bei 0,6, negativ bei 0,4 ccm, bei H. genau ebenso, 0,6 resp. 0,4. Natürlich ist es eben so häufig, dass die eine Reihe gegen die andere um ein Röhrchen verschoben erscheint — insbesondere wenn ±-Werthe auftreten, nicht ganz vollständige Ausverdauung des Edestins oder partielle Gerinnung. Wir möchten hervorheben, dass die genannte Uebereinstimmung eine rein zufällige ist. Thatsächlich entspricht ja auch 1 ccm des „activirten und gekalkten" Urins, wie er für den Labversuch zur Anwendung gelangt, durchaus nicht 1 ccm des bloss angesäuerten Urins, sondern nur 0,83 ccm von diesem. Zudem ergiebt sich aus der Arbeit Pechstein's, dass diese Uebereinstimmung nur für den Erwachsenen gilt, und selbst für diesen nicht bei jedem Versuchsmaterial. Endlich ist das Verhältniss dieser beiden Fermentwirkungen auch noch in hohem Maasse abhängig von der Beschaffenheit der verwendeten Milch. Von nicht geringem Einfluss ist auch die Behandlung des Präcipitates.

In den hier mitgetheilten Versuchen haben wir dasselbe meist absetzen lassen und die darüber stehende klare Flüssigkeit benützt. Gelegentlich filtrirten wir auch. Pechstein, der mit Urin von Kindern arbeitete, vermisste längere Zeit die Labwirkung mehr oder weniger vollständig, bis er den entstehenden Niederschlag durch eine Spur Essigsäure zur Auflösung brachte. Es ist nötig, etwas über die Natur des Niederschlages zu sagen, welcher übrigens in kindlichen Urinen nach den Versuchen Pechstein's besonders reichlich aufzutreten scheint. Im wesentlichen besteht er natürlich aus Kalksalzen, und zwar Phosphat und Carbonat. Die betreffenden Säuren sind theilweise im Urin präformirt, theilweise gelangt mit der Natronlauge auch etwas Carbonat in ihn, weil



ja die Lösungen stets etwas Kohlensäure aus der Luft anziehen. Das Erdalkali (Calcium und ein wenig Magnesium) ist ebenfalls im Urin enthalten, grösserentheils natürlich entstammt es der zugefügten Chlorcalciumlösung. Ihre Ausfällung erklärt sich durch die Löslichkeitsverminderung, bei Zusatz des gleichen Ions, sowie durch die Beeinflussung der Colloide, worauf im einzelnen hier nicht einzugehen ist. Wenn daher auch das Ausfallen des Niederschlages durch das Vorhandensein von unlöslichem Carbonat erklärt wird, so muss er wegen seiner Mächtigkeit entschieden mehrere andere Stoffe „mitgerissen“ haben. Um sich davon zu überzeugen, braucht man nur das Volumen des Niederschlages bei dem von uns gewählten Vorgehen zu vergleichen mit seiner relativen Spärlichkeit bei einer unbedeutenden Modification desselben. Fügt man nämlich direct $^1/_{10}$ Volumen Natronlauge zum Urin, so fällt ein durchaus nicht bedeutender Niederschlag aus, oft entsteht auch nur eine Trübung. Wenn man den Urin erst „kalkt“ und dann „activirt“, so bleibt der Niederschlag gleichfalls wesentlich unerheblicher. Nach den Untersuchungen Pechstein's befindet sich nun unter den „mitgerissenen“ Substanzen ein erheblicher Antheil der Profermente, des Labs sowohl wie des Pepsins, wie es denn bekannt ist, dass frisch gefälltes Magnesiumcarbonat sich sehr gut zur Ausfällung von Pepsin eignet. Auf diese Eigenschaft gründet sich ein Verfahren von Hammarsten zur annähernden Reindarstellung des Ferments.

Was hat nun überhaupt der Zusatz des Calciums zum Urin für eine Bedeutung? Von vornherein sei festgestellt, dass bei unseren gegenwärtigen Kenntnissen über die Activirung des Labferments nicht wohl die Rede davon sein kann, dass das Calciumsalz, wie man dies früher vermeinte, dabei eine Rolle spielen könnte. Eben so wenig kann die Labwirkung etwa durch die höheren Kalkconcentrationen zukommende Fällungswirkung auf das Milchcasein vorgetäuscht sein. Zum Ueberfluss haben wir eine Reihe von Controlversuchen angestellt, bei welchen wir uns — wie stets in dieser Arbeit — bestrebten, uns den Verhältnissen des Hauptversuches soweit wie nur möglich zu nähern. Es ergab sich, wie erwartet, dass eine mit dem „activirten“ und „gekalkten“ Urin gleich zusammengesetzte, bloss eben nicht „activirte“ Flüssigkeit niemals, bei noch so langer Digestionszeit, Milch zur Gerinnung brachte.

Als wir uns entschlossen, dem activirten Urin Chlorcalcium hinzuzusetzen, gingen wir von der Voraussetzung aus, dass zunächst das Kalkbindungsvermögen des Urins, welches durch die geschilderte Niederschlagsbildung illustrirt wird, abgesättigt werden muss, damit der Urinzusatz der Milch nicht das für die Labungs- und Gerinnungsvorgänge förderliche resp. nötige Kalksalz entzieht. In zweiter Linie versprachen wir uns eine Begünstigung der Parachymosinwirkung durch den grösseren Kalkreichthum des Mediums. Während erstere Erwägung einen Calciumzusatz entsprechend der verwendeten Urinmenge verlangte, also eine „Kalkung“ des Urins, hätte letztere umgekehrt die Forderung einer Vermehrung des Kalkgehaltes in der Milch zur Folge, damit die labärmeren Proben nicht noch überdies hinsichtlich ihres Kalkgehaltes benachtheiligt würden. Letzteres beschlossen wir in Kauf zu nehmen und haben nach



den Untersuchungen Pechstein's (welcher sich vergeblich bemühte, ein gänzlich einwandsfreies Vorgehen zu finden) damit das Richtigere getroffen.

Es mag zum Theil an diesen Schwierigkeiten versuchstechnischer Natur liegen, wenn in der an unsere Arbeit anschliessenden Discussion gerade über die Feststellung des Labzymogens im Urin, einen eben so neuen wie klaren Befund, (ausser in der erwähnten Arbeit Pechstein's) nur wenig die Rede ist, während doch für den Mageninhalt immer wieder die Untersuchung auf Lab von manchen Autoren bevorzugt wird, so neuerdings wieder von Paul Cohnheim. Nicht zuletzt bewegt uns dieser Mangel an Berücksichtigung, welcher unserer relativen Bewerthung des Befundes diametral widerspricht, in der vorliegenden Arbeit die Untersuchungen über das Labzymogen an erste Stelle zu setzen. Wir erfüllen nicht mehr als eine Forderung der Billigkeit, wenn wir an dieser Stelle der Untersuchungen der Grützner'schen Schule gedenken, welche — wie in den meisten der hier berührten Fragen — der Wahrheit sehr nahe gekommen sind, wenn sie diese auch theils infolge der unzureichenden Methodik, theils wegen der Neuheit des Arbeitsgebietes und des unzureichenden Standes der damaligen Kenntnisse nicht vollständig erreichten. In den angedeuteten Arbeiten, so denjenigen von Holovtschiner und Helwes, wurde behauptet, dass der „etwas angesäuerte" (!) Urin Milch bei Brutschranktemperatur schneller zur Gerinnung bringe, wenn man ihn ungekocht lasse als wenn man ihn vorher koche. Im übrigen waren die Resultate der Autoren, wie dies bei der Ungenauigkeit der Versuchsanordnung und den Eigenschaften des Parachymosins nicht anders verlangt werden kann, ausserordentlich wechselnd. Die Deutung der Autoren, als ob die Unwirksamkeit des unbehandelten Urins auf die Zerstörung seines Labgehaltes durch Alkali zurückzuführen sei, trifft, wie unsere Versuche zeigen, nicht das Richtige. — „Alkalisch" ist ja der Urin meistens überhaupt nicht, höchstens einmal spurweise. Vielmehr hat die „Ansäuerung" des Urins in den citirten Versuchen genau wie in den unsrigen den Effect gehabt, das Labzymogen zu activiren. Natürlich hängt die Vollständigkeit der Activirung einmal von dem H-Ionengehalt ab, den man dem Urin ertheilt, zweitens von der Länge der Digestionszeit, denn beim Zusammenbringen mit Milch wird die H-Ionenconcentration so weit zurückgedrängt, dass sie für die Activirung nicht länger in Betracht kommt. Da auf diese beiden Punkte nicht geachtet worden ist, so ist es selbstverständlich, dass Differenzen zwischen den einzelnen Versuchen hervortreten mussten, In dem gleichen Sinne wirkt die Eigenschaft des Parachymosins, bei Bruttemperatur wenig constante und nicht ohne weiteres zu berechnende Gerinnungszeiten zu verlangen. Aus diesem Grund ist es verständlich, dass die Angaben Grützner's und seiner Schüler gegenüber dem Widerspruch von Boas von Grützner selbst nur mit einer gewissen Einschränkung aufrecht erhalten wurden und von maassgebender Seite, so vor allem von Hammarsten in seinem Lehrbuch, überhaupt nicht anerkannt wurden.

Durch unsere Versuche glauben wir, auch diesen Widerspruch aufgeklärt und den verdienstvollen älteren Untersuchungen, in gewissem



Umfang wenigstens zu ihrem Recht verholfen zu haben. Wenn sich nach dem soeben Mitgetheilten der Urin wie eine Labzymogenlösung verhält, so kann nichts berechtigter sein als die Frage, ob irgend ein zwingender Grund dafür vorhanden ist, anzunehmen, dass seine peptische Wirkung auf dem Vorhandensein von präformirtem Pepsin beruht. Dies ist nach dem oben Gesagten nicht der Fall. Bei den bisher gewählten Versuchsanordnungen musste etwa vorhandenes Propepsin in Pepsin übergeführt werden und als solches wirken. Ja, die Schwierigkeit der Unterscheidung zwischen dem Ferment und seiner Vorstufe geht soweit, dass manche Autoren — voran Duclaux — die Existenz eines besonderen Profermentes in Abrede stellen, und dass es gerade hinsichtlich des Pepsins besonders schwer ist, dieser Lehre zu widersprechen. Denn, was als unterscheidendes Merkmal zwischen Pepsinogen und Pepsin angeführt wird, weist nicht etwa auf einen Unterschied in dem peptischen Wirkungsvermögen beider Stoffe hin, sondern bezieht sich lediglich auf auf die verschiedene Resistenz beider gegen zerstörende Einflüsse. Nebenbei bemerkt, hat man auch bei anderen Fermenten die Unterscheidung zwischen Proferment und Ferment sogar in bewusster Weise losgelöst von der Frage nach der Unwirksamkeit der Vorstufen, wie neuerdings Hedin direct von einer Labwirkung eines Labzymogens gesprochen hat. Eine solche Nomenclatur halten wir für wenig glücklich.

Gerade die Erwägung, dass die Existenz eines wahren peptisch unwirksamen Propepsins noch nicht völlig erwiesen ist, hat uns veranlasst, uns durch keine der thatsächlich nicht geringen Schwierigkeiten abschrecken zu lassen, die Frage nach dem Zustand des Magenferments am Lab des Urins bis zur Entscheidung zu studiren. Nehmen wir aber nun einmal die Existenz eines Propepsins im Sinn der Autoren an, so fragt es sich weiter, ob dessen Eigenschaften eine Entscheidung über den Zustand des peptischen Ferments im Urin zulassen. Diese Frage ist unbedenklich zu bejahen. Wir glauben sogar, dass es keiner besonderen Versuche bedurft hätte, um diese Frage in dem Sinn zu beantworten, dass ausschliesslich (oder ganz vorwiegend) Pepsinogen im Urin enthalten ist. Alle Autoren nämlich berichten übereinstimmend, dass der Urin seinen Pepsinzusatz beim Stehen unverändert beibehält, eine Angabe, die wir auf Grund einiger Versuche in vollem Umfange zu bestätigen in der Lage sind.

Urin von H. am 25. 1. 10. frisch untersucht limes + 0,8 / limes 0 0,6. Unter Toluol aufbewahrt. Nach zehnmal 24 Stunden am 4. 2. unverändert limes + 0,8 / limes 0 0,6.

Nebenbei bemerkt, passt diese Beobachtung sehr schlecht zu der Hypothese von der labzerstörenden Wirkung des „Urinalkalis“, welche dieser von ihr supponirte Stoff nach Meinung der Grützner'schen Schule ausüben soll. Andererseits ist es eine bekannte Thatsache, dass verdünnte Pepsinlösungen bei (praktisch) neutraler Reaction schnell an Stärke zurückgehen.

Will man den Unterschied in dem Verhalten zwischen Pepsin und Pepsinogen zum Urin illustriren, so genügt folgender einfache von uns



mitgetheilte Versuch: Man „activirt" den Urin, sowie es bei der Beschreibung der Labversuche angegeben ist, versteht sich, ohne ihn zu „kalken". Zum Vergleich nimmt man eine andere Portion und versetzt sie ebenso mit Säure und Alkali wie die „activirte" Portion, jedoch unter sorgfältiger Vermeidung des Activirungsvorganges derart, dass man Säure und Alkali gleichzeitig einträgt. Ueberlässt man nun beide Lösungen sich selbst, so ergiebt sich in Uebereinstimmung mit der Erwartung, dass beim Stehen die activirte Lösung schnell in ihrer peptischen Lösung abnimmt im Gegensatz zu der nicht activirten Portion, welche im übrigen die gleiche Zusammensetzung hat wie sie.

Urin (H. vom 15. 4.) $\frac{\text{limes} + 1{,}0}{\text{limes } 0 \; 0{,}6}$ . . . 0,8+ (sehr wenig Trübung nach Salzzusatz); derselbe Urin „activirt", nach 3 Stunden gemessen, innerhalb der Fehlergrenzen gleich, nämlich $\frac{\text{limes} + 1{,}0}{\text{limes } 0 \; 0.4}$ . . . 0,8 + und 0,6 ±, letzteres fast —. Nach viermal 24 Stunden Stehens bei Zimmertemperatur: $\frac{\text{limes} + \text{ nicht erreicht}}{\text{limes } 0 \; 0{,}8}$. 2,0 und 1,0 ±.

Ebenso Urin Link (Gastroenterostomie); drei Stunden nach dem Activiren: $\frac{\text{limes} + 1{,}0}{\text{limes } 0 \; 0{,}6}$ . . . ± : 0,8. Nach viermal 24 Stunden $\frac{\text{limes} + : \text{ nicht erreicht}}{\text{limes } 0 : 1{,}0}$ . . . ± : 2,0.

Des weiteren ist es von dem Pepsinogen bekannt, dass es durch Alkalien minder leicht angegriffen wird als das Pepsin. Man kann direct annehmen, dass die Abnahme der Wirksamkeit von Pepsinlösungen beim Stehen, selbst bei „neutraler" Reaction, eine Function des OH-Ionengehaltes ist. Thatsächlich ist es möglich, durch Zurückdrängung der HO-Ionenconcentrationen das Pepsin vor der Zerstörung zu schützen, wie es denn eine von Fuld und Levison neuerdings erst erwiesene Thatsache ist, dass saure Pepsinlösungen, etwa genuiner Hundemagensaft, ihren Pepsinwerth von dem Augenblick der Absonderung an monatelang unverändert beibehalten.

Um also die Zerstörung zu beschleunigen, haben wir activirte und mit ihnen gleich zusammengesetzte, aber inactive Lösungen der Wirkung von Alkalien bei geeigneter Temperatur ausgesetzt, und uns auch hier überzeugen können, dass bei richtiger Wähl der Versuchsbedingungen es auch in diesem Falle möglich ist, eine stärkere Abnahme der peptischen Wirkung in der activirten Probe zu constatiren.

Von einem pepsinogenreichen Urin (Link) werden zwei Proben angesetzt und zwar kommt zu je 10 ccm Urin 1 ccm Normalsalzsäure, zu beiden Proben ferner 1 ccm Normalnatronlauge —, zu der ersten gleichzeitig mit dem Säurezusatz, zu der zweiten erst nach einer Digestion von einer Viertelstunde. Beide Proben werden mit 0,5 ccm einer Doppeltnormalsodalösung 24 Stunden digerirt. Es ergiebt sich als Pepsinwerth (nach Zusatz von 2 ccm Normalsalzsäure, von denen der erste zur Neutralisation, der zweite zum Ansäuern dient) $\frac{\text{limes} + 0{,}4}{\text{limes } 0 \; 0{,}2}$ für die erste „inactiv gelassene" Probe, erheblich weniger, nämlich limes + 0,8 und limes 0 — 0,4 für die zweite. Der Zwischenwerth 0,6 ist +.

Weit stärker ist bei beiden Proben der Rückgang, wenn man im Wasserbad bei 38° digerirt. Mit der „activirten" Probe lässt sich unter diesen Bedingungen überhaupt keine Andeutung einer Verdauung mehr erreichen, selbst nicht mit 2 ccm, während



die „inactiv gelassene" Probe bei 2 ccm noch vollständig verdaut und auch bei 1 ccm noch eine annähernd vollkommene (plusminus) Verdauungswirkung erkennen lässt.

Aus diesen Versuchen geht zur Evidenz hervor, dass der Urin sich im Wesentlichen verhält wie eine Pepsinogenlösung. Es ist daher nicht möglich, aus dem positiven Ausfall des Pepsinversuches gegenüber dem negativen Ausfall des Labversuches mit genuinem Urin auf eine Verschiedenheit der Fermente bezw. ihrer Zymogene zu schliessen. Der Parallelismus beider Wirkungen bei unserer Versuchsanordnung (mag die fast absolute Coincidenz schon ein Werk des Zufalls sein), spricht vielmehr ebenso wie zahlreiche andere Thatsachen eher dafür, dass beide Wirkungen an das gleiche Substrat gebunden sind. Da nun das Lab ausschliesslich in der Form des Zymogens vorhanden ist, so ist die einfachste Annahme, mit welcher man zunächst allein zu rechnen hat, die, dass auch das Pepsin sich allein in der Form des Profermentes im Urin vorfindet. Dies ist wenigstens die plausibelste Annahme, nachdem gezeigt ist, dass allermindestens ein sehr wesentlicher Antheil dem Pepsinogen zukommen muss. Eine quantitative Unterscheidung zwischen Pepsin und Pepsinogen ist auf dem gewählten Wege unserer Ueberzeugung nach nicht durchführbar.

Anderer Ansicht sind allerdings Ellinger und Scholz, welche auf indirectem Wege, durch Hinzufügung von Pepsin anderer Herstammung, im Urin das verschiedene Verhalten von Pepsin und Pepsinogen zu unterscheiden suchten und auf Grund dieser Versuche zu der Meinung gelangten, dass dieser vorwiegend, aber nicht allein, Propepsin enthalten müsse.

Die angeblich grössere Resistenz des Pepsinogens auch gegen starke Säuren eignet sich nicht zur Heranziehung für diese Frage — vielmehr wird man hinsichtlich dieser wohl die Annahme acceptiren müssen, dass unter den genannten Umständen auch die sogenannte Pepsinogenlösung in Wirklichkeit nichts weiter ist, als eine (activirte) Pepsinlösung und dass eventuell zu constatirende Unterschiede allein auf ein verschiedenes Verhalten von Schutzstoffen u. dergl. zurückzuführen ist.

Nur eine Möglichkeit besteht vielleicht, auf einem directeren Wege Pepsin und Pepsinogen voneinander zu unterscheiden; wenn man die Acidität des Verdauungsgemenges sehr niedrig hält, so müsste es möglich sein, die Ueberführung des Proferments in das Ferment nicht momentan, sondern erst in messbarer Zeit sich abspielen zu lassen. Unter dieser Voraussetzung sollte eine vorherige Activirung des Pepsinogens die Verdauung eines Gemisches beschleunigen gegenüber einem gleich zusammengesetzten, bloss nicht activirten. Wenn der Versuch in dieser Weise durchführbar ist (und thatsächlich liegen Angaben von Podwyssotzki betreffend glycerinhaltige Extracte vor), so würde die Existenz eines Propepsins wirklich bewiesen sein, während wir bis jetzt streng genommen nur von einer alkaliresistenten Form des Pepsins sprechen durften.

Indem wir die Ausführung dieses Versuches den Forschern überlassen, welche sich mit der Chemie des Pepsins beschäftigen, begnügen wir uns in dieser Arbeit damit, den Nachweis geliefert zu haben, dass



der Urin eine Substanz enthält, welche in allen ihren Eigenschaften mit derjenigen identisch ist, welche bisher allgemein als Pepsinogen bezeichnet wurde, dass neben dieser so gut wie kein Pepsin in ihm enthalten ist, und dass er ebenso frei von Labferment ist, während in ihm das echte und unzweifelhafte Zymogen des Labferments vorkommt. Gerade auf die letztere Feststellung legen wir Werth, weil durch sie ein anscheinend bis dahin bestehender Widerspruch seine befriedigende Aufklärung findet, und weil sie ferner in gänzlich einwandfreier und quantitativer Form durchgeführt werden konnte. Und endlich weil sie nicht nur eine kräftige Stütze für die erstere Annahme giebt, sondern sie nach allem, was wir wissen, nothwendig im Gefolge hat (wenigstens zweifelten wir persönlich, nachdem sie gelungen war, keinen Augenblick mehr an der Profermentnatur des Harnpepsins). Im Uebrigen freuen wir uns, dass Ellinger und Scholz hinsichtlich des Pepsinogens zu ähnlichen Schlüssen gelangt sind, wie wir.

Wie Pechstein hervorhebt, hatten auch ältere Autoren, zumal Grützner, angenommen, das Pepsin gelange als Proferment zur Resorption, es werde aber irgendwo im Organismus — über den Ort ergingen sie sich in Hypothesen — in Ferment übergeführt. Auf diese rein speculativen Ausführungen haben wir keinen Grund einzugehen.

Viel wichtiger erscheint es uns, den entgegengesetzten Gedankengang ins Auge zu fassen, mit welchem sich, soweit wir die Literatur übersehen, bisher kein Autor beschäftigt hat: Die Fermente könnten als solche zur Resorption gelangen, würden aber bei ihrer Wanderung durch den Organismus ihrer enzymatischen Eigenschaften entkleidet und in eine indifferente Substanz umgewandelt. Es ist ja thatsächlich bekannt, dass das Blutserum antipeptische resp. labhemmende Eigenschaften besitzt. Wenn nun Ferment und Antiferment zusammentreffen, so müssen sie sich zu einer indifferenten Substanz vereinigen. Wir geben zunächst zu, dass dieser Gedankengang sehr viel Scheinbares hat und dass seine vollständige Widerlegung ausserordentlich schwierig ist, schon darum, weil die präsumirte Ferment-Antifermentverbindung eine grosse Analogie mit dem Zymogen besitzen müsste. Es hatte der eine von uns schon vor vielen Jahren den Gedanken erwogen, ob nicht das Zymogen eine Verbindung ist, welche in einen fermentativen und einen antifermentativen Bestandtheil bei der Activirung zerfällt, von denen ersterer das Ferment am Orte seiner Wirksamkeit verbleiben, letzteres, das Antiferment, resorbirt würde und einen mehr oder weniger grossen Theil des im circulirenden Blute nachweisbaren Antiferments ausmache. Auch Sven Hedin hat in einer neueren Arbeit über das Labzymogen diesen Gedanken ventilirt, ihn aber ebenfalls aufgegeben und nur eine grosse Verwandtschaft des Zymogens mit der Neutralverbindung zwischen Ferment und Antiferment ausgesprochen.

Sei dem, wie ihm wolle, wenn Proferment resorbirt wird, was wir einen Augenblick lang supponiren wollen, so findet sich jenseits der Magenwand kein Punkt im Körper, wo es in Ferment übergeführt werden könnte. Denn als Activator functionirt allein ein Ueberschuss von H-Ionen. Des weiteren konnte der eine von uns sich überzeugen, dass Labproferment kein Antilab abzusättigen vermag. Erwägt man ferner, dass das



Blutserum Antiferment in grossen Mengen enthält, im Urin davon aber nichts zu finden ist, wie uns einige zu diesem Zweck angestellte Versuche belehrten, so muss die Annahme sehr gezwungen erscheinen, dass das doch weit grössere Molekül der Lab-Antilabverbindungen (um dieses gut erforschte Beispiel zu wählen) durch das Nierenfilter passiren sollte. Man kann daher umgekehrt sagen, wenn actives Ferment in normalen Mengen zur Resorption gelangte, so bestände die grösste Wahrscheinlichkeit dafür, dass auch keine Spur von Ferment im Urin nachweisbar würde. Da sie es aber ist, so muss sie eben von Proferment herrühren. Ferner geben wir zu bedenken, dass nach den Versuchen von Fuld und Spiro sowie vor Allem von Briot, welcher auch die richtige Deutung der Thatsachen lieferte, die Verbindung Lab-Antilab durch Kalksalze in dem Sinne beeinflusst wird, dass aus einem neutralen Gemisch der grössere Antheil in Freiheit gesetzt wird. Nun haben unsere Versuche gezeigt, dass keine Concentration von Salzen im Stande ist, ohne vorherige Activirung eine Labwirkung erweisen zu lassen. Gerade die soeben durchgeführten Erwägungen leiten zu der Frage über, unter welchen Umständen denn actives Ferment in den Harn übergehen und was dieser Uebergang bedeuten könne.

Ehe wir uns mit dieser Frage beschäftigen, fassen wir unsere Ergebnisse dahin zusammen, dass die Fermente des Magens als Profermente zur Resorption und Ausscheidung gelangen, und dass es sich dabei nicht etwa um eine nachträgliche Inactivirung eines vorher activ gewesenen Fermentes handelt. Damit ergiebt sich als Ort ihrer Resorption ihre Bildungsstätte selbst in den Magendrüsen. Denn unter normalen Verhältnissen findet sich im Magen kein Proferment. Solches wird vielmehr durch die gleichzeitig in ihn ergossene Salzsäure sogleich activirt.

Dass thatsächlich die Magenwand allein als Ursprungsort für das Harnpepsin in Frage kommt, ergiebt sich aus Experimenten von Frouin und von Matthes. Auch neuerdings hat Wohlgemuth, wie er mir freundlichst hier mitzutheilen gestattet, bei Hunden nach der Exstirpation des Magens das Harnpepsin vermisst, nachdem er sich vor der Operation von seiner Anwesenheit überzeugt hatte.

Versuch I (Dr. W.).

Grauschwarzer Pudel, Magenexstirpation am 15. 5. 1911, untersucht am 24. 5.
Urin: Pepsin = 0, Lab = 0 (Methode Fuld-Hirayama).

Versuch II (Dr. W.).

Box, operirt am 22. 5. 1911, untersucht am 26. 5.
Urin: Pepsin = 0, Lab = 0.

Versuch III (Dr. W.).

Gelber Spitz, Magenexstirpation am 26. 5. 1911, untersucht am 26. 5.
Urin: Pepsin = 0, Lab = 0.

Nach dieser Feststellung gingen wir dazu über, die quantitativen Verhältnisse der Pepsinausscheidung im Urin zu studiren. Zu dem Ende nahmen wir Tagescurven von uns beiden auf, die wir im Folgenden mittheilen. Aehnliche Untersuchungen sind schon wiederholt ausgeführt

worden und haben auch zu analogen Resultaten geführt. Nur in der Deutung bedauern wir, uns von den früheren Autoren, voran Wilenko, etwas entfernen zu müssen. Berücksichtigt man nämlich die Verdünnung des Urins durch die mit den Mahlzeiten aufgenommenen Flüssigkeitsmengen, so ergiebt sich, dass die Pepsinausscheidung durch die Niere im Laufe des Tages nicht kleiner ist, als im Laufe der Nacht, bei F. sogar stundenweise grösser.

In beiden Fällen lässt sich neben dem morgendlichen Maximum ein solches am Spätnachmittag erkennen, das bei H. weniger ausgeprägt ist, als bei F., dessen Tagescurve überhaupt weniger gleichmässig verläuft.

Folgende Mengen des angesäuerten Urins wurden in jedem Falle untersucht (wie überhaupt immer): 2,0; 1,0; 0,8; 0,6; 0,4; 0,2.

Im Folgenden wird stets die geringste zur vollständigen Verdauung nöthige Menge angegeben; wo die nächste Probe ebenfalls so gut wie vollständig verdaut ist, wird der Werth in Klammer beigefügt. Da wir hier keine Umrechnung ausführen, so entsprechen die kleineren Zahlen den grösseren Wirkungswerthen.

Urin H.

7 Uhr a. m.	11 Uhr a. m.	1 Uhr 30 Min. p. m.	4 Uhr 30 Min. p. m.
0,8 (0,6)	2,0 (1,0 u. 08)	2,0 (1,0)	1,0 (0,8)

Urin F.

7 Uhr a. m.	†	10 Uhr a. m.	12 Uhr	2 Uhr p. m.	†	4 Uhr 30 Min.	7 Uhr p. m.	8 Uhr 30 Min. p. m.
0,6		0,8 (0,6)	2,0	1,0		0,6 (0,4)	2,0	2,0 (1,0)

Die Kreuze bedeuten Mahlzeiten, welche um 8 Uhr a. m. und um 3 Uhr p. m. eingenommen wurden. Man sieht, dass die Differenzen im Laufe eines Tages sich auf das Doppelte und mehr belaufen können. Ferner scheint nach der Mahlzeit mehr abgesondert zu werden, wie ihr auch ein kleiner Anstieg (Appetitwirkung?) vorangeht.

Weitere Untersuchungen an pathologischen Fallen wären sehr interessant, lassen sich indessen nur an klinischem Material ausführen.

Bei einem Falle von habituellem Nicotinmissbrauch fanden wir noch höhere Werthe für den nüchtern gelassenen Urin, die jedoch anderthalb Stunden nach dem Probefrühstück sich auf gleicher Höhe hielten, nämlich beidemal 0,6 (0,4).

Um uns über den Einfluss der mit den Mahlzeiten einverleibten Wassermengen zu unterrichten, gaben wir einem Hunde mit Pawlow'schem Magenblindsack 200 ccm Wasser und untersuchten den Urin unmittelbar vorher sowie eine Stunde nachher. Es fand sich vorher der Werth 0,6, nachher etwas mehr, nämlich 0,6 (0,4). Der peptische Effect des Magensaftes blieb unverändert, nämlich für die zwanzigfache Verdünnung desselben 0,6 (0,4 u. 0,2). Auch hier wird die Verdünnungswirkung des Wassers also compensirt und selbst übercompensirt durch eine grössere Pepsinausscheidung.



Wir glauben, dass die Verdünnung den wichtigsten Einfluss darstellt, der sich in der Harnpepsinprobe ausdrückt, und haben es aus diesem Grunde für durchaus nicht unbedingt nöthig angesehen, stets die 24stündige Urinmenge zu untersuchen. Im Gegentheil schien uns das Verfahren der Wahl darin zu bestehen, dass man nach dem Probefrühstück gelassenen Urin untersucht, ein Vorgehen, das in jeder Hinsicht praktischer erscheint.

Eine weitere und wesentliche Frage, welche wir zum ersten Mal in Angriff genommen zu haben glauben, beschäftigt sich mit der Abhängigkeit der Pepsinausscheidung in dem Kreislauf von der Pepsinausscheidung in dem Magen.

Ein geeignetes Object für solche Untersuchungen giebt der rectal ernährte Ulcuskranke, dessen Magensaftausscheidung bekanntlich minimal ist. Erst nach mehreren Tagen finden wir bei ihm eine mässige Abnahme des Pepsintiters. Da nun kein Grund zu der Annahme besteht, dass das Pepsinogen mit besonderer Langsamkeit ausgeschieden wird[1]) (um so weniger, als, wie wir zeigen werden, im Blut solches nicht einmal in nachweisbarer Menge vorhanden ist, und man auch kein Organ kennt, in welchem es abgelagert sein sollte), so ergiebt sich daraus der Schluss, dass die Pepsinogenerzeugung durch die Magendrüsen nicht nur auf besondere Reize hin, sondern dauernd stattfindet.

Versuch vom 22. 2. Rucks (Ulcus ventriculi), Dosis efficax minima **0,8**.

Bei rectaler Ernährung am 1. Tag **0,6**,
am 2. Tag **0,6**,
am 3. Tag **1,0** (0,8).

Die constatirten Schwankungen bleiben hinter den im Lauf eines Tages beim Gesunden auftretenden sogar noch etwas zurück.

Bekanntlich hat Bickel aus seinen Experimenten am Heidenhainschen und nervenlosen Magen den Schluss gezogen, dass der Magen nur durch bestimmte nervöse Hemmungen verhindert wird, ständig zu secerniren. Diese Hypothese wird in eigenartiger Weise durch unsere Ergebnisse bestätigt und zugleich eingeschränkt. Thatsächlich secerniren die Magendrüsen beständig; allein sie geben ihre Secrete im Allgemeinen an das Blut ab und nur unter dem Einfluss des Nahrungsreizes und bestimmter anderer Reize an das Mageninnere; so wenigstens liegen die Dinge unter normalen Verhältnissen. Wir müssen also bei den Magendrüsen neben der discontinuirlichen, durch den Reiz regulirten Secretion eine continuirliche von dem Reiz in weitem Umfang unabhängige Thätigkeit unterscheiden, welche man bei dem heutigen Sprachgebrauch nicht wohl anders denn als continuirliche innere Secretion bezeichnen kann.

War schon das letztere Resultat nur auf dem Wege des Experiments, allerdings eines von der Therapie gewissermaassen von selbst zur Verfügung gestellten zu erreichen, so konnte eine weitere Frage lediglich auf rein experimentellem Wege der Lösung näher gebracht werden.

1) Thatsächlich zeigt das totale und prompte Verschwinden des Pepsinogens nach Magenexstirpation (vergl. oben S. 261), dass unsere Beobachtungszeit nicht zu kurz gewählt ist.



Wir legten uns die Frage vor, ob es nicht gelinge, durch eine Ueberschwemmung des Organismus mit activen Fermenten deren Erscheinen im Urin zu erzwingen.

Mit der gleichen Frage beschäftigten sich auch Ellinger und Scholz; diesen Autoren gegenüber befanden wir uns insofern im Vortheil, als wir in der Untersuchung auf Labferment ein Mittel besassen, in unzweideutiger Weise actives Ferment von Proferment zu unterscheiden. Ueberhaupt glauben wir, dass bei der Untersuchung der Magenfermente künftighin mit Vortheil das Lab verwendet wird, um über den Wirksamkeitszustand des Ferments (resp. Proferments) ins Reine zu kommen, während zum qualitativen und quantitativen Fermentnachweis im Allgemeinen sich die Pepsinwirkung als die geeignetere darbietet.

Als Modus der Einverleibung wählten wir die intraperitoneale Injection, theils wegen ihrer Bequemlichkeit und relativen Harmlosigkeit, theils und vor allem, weil uns der Versuch in dieser Form zu practischen Nutzanwendungen überzuleiten schien.

Aus letzterem Grunde haben wir auch bei unseren Versuchen, welche sämmtlich an Hunden ausgeführt wurden, Lösungen von der nativen Reaction des Magensafts, nämlich reinen Blindsacksaft den Hunden injicirt.

Im Gegensatz zu uns haben die mehrfach citirten Königsberger Autoren verschiedene andere Arten der Einverleibung studirt, gerade jene aber ununtersucht gelassen, und sich nur mit den Ergebnissen der subcutanen und intravenösen Injection beschäftigt.

Thatsächlich nun gelingt es, durch Ueberschwemmung des Organismus mit Pepsin auf parenteralem Wege Fermente in den Urin übertreten zu lassen.

Versuch vom 27. 2. Harn eines Hundes von mittlerem Gewicht, der am Tage vorher eine intraperitoneale Injection von 30 ccm reinen Blindsacksafts erhalten hat, legt ohne Activirung, aber nach Zusatz von einem Zehntelvolumen 20procentiger Chlorcalciumlösung im Verhältniss von 0,6 auf 5 ccm Magermilch gesetzt dieselbe bei der gewöhnlichen Versuchsanordnung noch eben dick — die Röhrchen mit 2,0 und 1,0 Uringehalt gerinnen schon bei Zimmertemperatur — gewöhnlicher Hundeurin unter den gleichen Bedingungen zur Anwendung gebracht, bringt auch im Verhältniss von 2 auf 5 Milch nicht zur Gerinnung (wohl aber natürlich nach Activirung).

Versuch vom 18. 3. Hundeharn ohne Activirung: 2,0 und folgende ungeronnen, um 11 Uhr a. m. werden 25 ccm Blindsacksaftes ins Peritoneum injicirt,
um 3 Uhr p. m. direct limes + : **1,0** — limes 0 : **0,4**,
nach Activirung limes + : **0,8**,
limes 0 : **0,6**,
um 5 Uhr p. m. (direct) limes + : **1,0**,
limes 0 : **0,6** (gerinnt indes nach Stehen bei Zimmertemperatur bei weiteren 30 Minuten).

Am 19. 3. 11 Uhr a. m. direct limes + : 1,0,
limes 0 : **0,8**,
activirt limes + : **2,0**,
limes 0 : **1,0**.

Fälle von perforirtem Magengeschwür konnten bisher nicht untersucht werden; wohl aber wurde der Urin eines frisch operirten (gastro-

enterostomirten) Patienten auf actives Lab untersucht in der Annahme, dass eventuell von der Wunde aus eine Resorption stattfinden könnte. Der Versuch hat diese Annahme nicht bestätigt. Immerhin wäre ein Thierversuch mit mehr flächenhaften Defecten und safttreibender Diät in dieser Richtung nicht aussichtslos. Man könnte hierbei auch direct Labpepsinpräparate per os geben und ihre Passage in den Urin feststellen.

Es sei daran erinnert, dass durch dieses Hülfsmittel, aber auch ohne dieses Pechstein in kindlichen Urinen gelegentlich actives Lab nachweisen konnte. Ob und wann in der menschlichen Pathologie ähnliche Verhältnisse auch sonst eintreten können, wird im 2. Theil dieser Arbeit zu besprechen sein.

Versuch vom 9. 4. Pat. Link am Tage vorher wegen Ulcus ventriculi gastroenterostomirt. Urin direct nach Kalkzusatz limes + : ?
limes 0 : **2,0**,
nach Activirung limes + : **0,4** — limes 0 : **0,2**,
Pepsinbestimmung limes + : **0,4** — limes 0 : **0,2**.

An dieser Stelle sei auf die Frage des Pepsingehalts der anderen Flüssigkeiten resp. Excrete eingegangen.

Was zunächst die Faeces anbetrifft, so könnte man erwarten, in ihnen das active Ferment vorzufinden, welches nach Maassgabe des zuletzt mitgetheilten Versuchs in der Norm durch die Barriere der Magendarmwand am Uebertritt ins Blut verhindert würde. Der Nachweis der Fermente in den Faeces begegnet durchaus keinen Schwierigkeiten und es ist auch thatsächlich Trypsin grossentheils nach der, wie ausdrücklich gesagt sei, nach mehrjährigem Bemühen gerade für diese Zwecke ausgearbeiteten Methode des einen von uns, dort nachgewiesen worden. Allein Pepsin lässt sich in den Faeces bei analogem Vorgehen nur in ganz geringen Mengen oder überhaupt nicht nachweisen, wie in Uebereinstimmung mit früheren Angaben der eine von uns (H.) in besonderen Versuchen erwiesen hat. . . . Es besteht also in dieser Beziehung ein eigenartiger Antagonismus zwischen Pepsin und Trypsin, von denen letzteres kaum in Spuren in den Harn übertritt.

Nach den Angaben der Lehrbücher ist übrigens dieser Gegensatz auf Rechnung des letzteren Ferments zu setzen, welches das Pepsin im Darm rasch zerstören und so dem Nachweis entziehen soll. Es lag nahe, sich von der Richtigkeit dieser Vermuthung an einem Fall von Pankreaserkrankung zu überzeugen, der mit mangelnder Pepsinausscheidung einhergeht. Einen solchen Fall verdankten wir der Liebenswürdigkeit des Herrn Ehrmann, welcher denselben an anderer Stelle beschrieben hat. Wir können nur sagen, dass der Pepsingehalt seiner Faeces durchaus nicht grösser war als der der anderen von uns untersuchten Fälle. Wir kommen daher zu dem Ergebniss, dass die classische Angabe über den Grund des Pepsinmangels in den Faeces nicht zu Recht besteht, und dass mit Wahrscheinlichkeit die Schranke, welche die Darmwand der Resorption des Pepsins entgegensetzt, keine absolute ist. Vielmehr wird das Verschwinden des Pepsins aus den Fäces durch eine ganz allmähliche Resorption im Darm zu erklären sein, welche die voll-



ständige Neutralisation desselben durch die Antikörper des Blutes zulässt. Ueber das weitere Geschick der Neutralverbindung zwischen Ferment und Antiferment besitzen wir keine Anhaltspunkte; wahrscheinlich fällt dieselbe einem weiteren Abbau anheim.

Wie dem auch sei, es gelang uns nicht, im Blute Pepsin, Neutralverbindung oder Pepsinogen nachzuweisen, während das Vorkommen von Antipepsin im Blute ja eine allbekannte Sache ist. Es ist übrigens an sich einleuchtend, dass Pepsin (im weiteren Sinne des Wortes) im Blute nicht wohl anzutreffen sein kann, denn sonst müsste solches sich auf dem Fibrin ansammeln, so dass dieses bei der Uebertragung in Salzsäure ohne weiteres verdaut werden müsste, genau so, als wenn man es vorher im Urin suspendirt hätte. Wie der Versuch beweist, ist davon aber keine Rede.

Versuch vom 16. 2. ff. Frisches Fibrin, durch Schlagen aus menschlichem Blute dargestellt, wird in zwei annähernd gleiche Stückchen zertheilt. Die eine Probe wird während zwei Stunden in Urin suspendirt und nach dieser Vorbereitung — die andere sogleich in fliessendes Wasser gebracht, wo sie während 24 Stunden bleiben. Alsdann werden beide Stückchen auf 24 Stunden in ein Reagensglas mit Salzsäure von der Acidität 30 übertragen. Die erste Probe zeigt sich unverändert, die zweite ist vollkommen verschwunden.

Es wurden, ebenfalls mit negativem Erfolg, Versuche ausgeführt, Pepsin mittels der Edestinmethode im Serum nachzuweisen. Da bei dem Ansäuern ein erheblicher Niederschlag entsteht, so sind diese Versuche weniger einwandsfrei, als solche, die sich eine Labwirkung nachzuweisen bemühen. Auch diese führten zu einem total negativen Ergebniss.

18. 2. Es werden 0,5 ccm menschlichen Serums versetzt mit einem Tropfen (0,05 ccm) der 20 proc. Chlorcalciumlösung und zu 2 ccm Milch hinzugefügt — nach der oft geschilderten Behandlung keine Spur von Gerinnung. Das Resultat wurde in nichts geändert, wenn eine Behandlung des Serums mit 0,25 ccm einer Normalsalzsäure während einer viertel Stunde und nachheriger Neutralisation vorausgeschickt war, wobei der Chlorcalciumzusatz sogar doppelt so reichlich bemessen wurde, um den Einfluss der Verdünnung auszugleichen.

Immerhin bestand noch die Möglichkeit, dass im Blute Pepsin gebunden an Antipepsin vorhanden wäre. Nach ihrem Verhalten gegen Thierkohle zu schliessen (welches durch frühere Versuche des einen von uns festgestellt worden ist), würde diese Verbindung nicht vom Fibrin adsorbirt werden. Sie würde also im Serum zu suchen sein, wo sie durch Spaltung mit Salzsäure ohne weiteres zur Wirkung gelangen würde. Auch dieser Versuch fiel negativ aus.

Freilich blieb zu bedenken, dass diese Versuche aussergewöhnlichen technischen Schwierigkeiten begegnen, so dass möglicher Weise hiermit nicht das letzte Wort in dieser Frage gesagt ist. So ist daran zu erinnern, dass Fuld und Spiro und in ihrer Bestätigung Bang eine Labwirkung des Pferdeserums (neben der überwiegenden Antilabwirkung) nachweisen und sogar Lab und Antilab mittels der fractionirten Salzfällung trennen konnten — nebenbei gesagt eine neue Illustration dafür, dass die salinischen Bedingungen für die „Neutralisation“ von Fermenten

durch Antifermente und analoge Vorgänge von maassgebender Bedeutung sind, selbst da, wo eine langdauernde Berührung zwischen den die Verbindung eingehenden Substanzen stattgefunden hat, dass mit anderen Worten eine „secundäre Verfestigung" diese Einflüsse nicht auszuschalten im Stande ist.

Die Verhältnisse beim Menschen allerdings sind den beim Pferde bestehenden nicht ohne Weiteres an die Seite zu stellen. Letztere Thierart besitzt einen weit grösseren Reichthum an Antilab, besonders „echtem" d. h. thermolabilem (nach Korschun). Infolgedessen kann das Pepsin (resp. Lab) eher in der Circulation bleiben, ohne dass es irgend wie zur Wirkung kommen könnte, als bei Thieren mit niederem Antipepsintiter, wie Mensch und Hund, bei welchen dementsprechend die Verbindung weit rascher angegriffen und abgebaut werden dürfte.

Fassen wir diesen ersten, physiologischen Theil unserer Arbeit noch einmal zusammen, so haben wir gefunden, dass die im Harn nachweisbaren Pepsinwirkungen auf Pepsinogen zurückzuführen sind (dieses Wort im üblichen Sinne verstanden), das in entsprechender Menge von Labzymogen begleitet wird, welch letzteres durch geeignete Versuchsanordnung ohne Weiteres in actives Lab übergeführt werden kann. Hiermit finden die bisher bestehenden Widersprüche und Schwierigkeiten eine einfache Auflösung. Das Zymogen des Harns entstammt den Drüsenschläuchen — man kann wohl richtiger von einer inneren Secretion derselben sprechen als von einer dort stattfindenden Resorption. Mindestens entspricht das der sonst üblichen Ausdrucksweise. Diese innere Secretion findet im Gegensatz zu der äusseren Secretion der gleichen Drüsen continuirlich statt und im wesentlichen unabhängig von dem Nahrungsreiz, welcher nur zu einer Verstärkung dieser Thätigkeit führt. Von noch grösserer Bedeutung für den Pepsingehalt einer Urinportion ist die Concentration desselben. Der Gehalt der Faeces an Pepsin ist unbedeutend, wofür nicht etwa die Zerstörung dieses Ferments durch das Trypsin verantwortlich gemacht werden kann. Noch weniger lässt sich im Blut Pepsin (weder in freier noch in cachirter Form) nachweisen. Actives Ferment kann in den Harn übertreten, wenn der Organismus auf parenteralem (peritonealem) Wege mit solchem überschwemmt wird. Wir stellen mit besonderer Freude fest, dass diese unsere Resultate sich in vielen Punkten mit denjenigen anderer Autoren decken, namentlich denjenigen von Scholz und Ellinger, und dass besonders in den bisher offenen Fragen (soweit dieselben von den letztgenannten Autoren berücksichtigt worden sind) nirgends ein ernstlicher Widerspruch besteht.

Anders liegen die Dinge allerdings, sowie man zu der klinischen Verwerthung der Resultate übergeht[1]). Dies ist auch durchaus nicht zu

1) Eine gewisse Vorsicht ist bei der Beurtheilung der Resultate an Patienten mit abnormer Beschaffenheit des Urins geboten, während wir von den Hemmungswirkungen der im Urin enthaltenen Sulfate, wie sie von Stadelmann und zum Theil auch von Wilenko betont werden, weniger Aufhebens machen möchten. All diese Hemmungswirkungen sind mit älteren Methoden festgestellt und dürften sich weit eher auf die Beschaffenheit des Eiweisses (meist des Fibrins) als auf die Wirkung des Pepsins im Allgemeinen erstrecken. Auch lautet ja die Angabe dahin, dass sie besonders in der



verwundern, und man wird sich hier einer um so grösseren Zurückhaltung bei der Beurtheilung des einzelnen Krankheitslalles auferlegen müssen, als naturgemäss unser aller Bestreben dahin geht, für die Diagnose und Prognose des Magenkrebses auf diesem Wege Aufschlüsse zu erlangen. Eine ausgebreitete Erfahrung mit den mannigfaltigsten zu diesem Zweck angegebenen Diagnosticis lehrt, dass auf die Dauer keins derselben sich als pathognomonisch verwerthbar erwiesen hat; selbst ein Zusammentreffen von mehreren als characteristisch angesehenen Momenten schützt hier nicht vor diagnostischen Irrthümern. Um so weniger berechtigt ist es, von einer neuen und erst an einer verhältnismässig kleinen Zahl von Fällen ausprobirten Untersuchungsart ein definitives Urtheil in dieser schwerwiegenden Frage zu verlangen. Wenn wir auch hier, wie wir glauben, die gebotene Zurückhaltung bei der Verwerthung unserer sogleich mitzutheilenden Befunde niemals vergessen haben, so hat sich doch an unsere Mittheilung eine ausserordentlich lebhafte Discussion in der Litteratur angeschlossen, eine Discussion, in welche wir es bisher vermieden haben einzugreifen, und es auch an dieser Stelle nur soweit thun wollen, wie dies unbedingt nöthig ist. Möglich wäre es immerhin, dass wir den wohlbegründeten Skepticismus in allem, was sich auf eine sogenannte Frühdiagnose des Magenkrebses bezieht, gerade weil wir von ihm selbst durchdrungen sind, auch bei anderem in dem gleichen Maasse vorausgesetzt haben, ohne es für nöthig zu halten, jedes Mal zu unseren Aeusserungen dahinzielende einschränkende Bemerkungen hinzuzufügen, dieselben vielmehr in schlichter Rede mittheilten, als Dinge, von denen man weiss, dass sie cum grano salis zu verstehen sind. Die bestehenden Meinungsverschiedenheiten sind kurz gesagt folgende. Wir hatten uns dahin ausgesprochen, dass unter den von uns untersuchten Fällen von Magenkrebs eigentlich keiner ist, bei welchem in der untersuchten Breite



ersten Zeit der Verdauung zur Geltung kämen, was wohl vernünftiger Weise nur so verstanden werden kann, dass das bereits gelockerte Eiweiss ihnen weniger ausgesetzt ist. Nun arbeiten wir ja aber überhaupt nicht mit festem Eiweiss, sondern mit einem klar gelösten Umwandlungsproduct eines Eiweisskörpers, das nicht einmal hitzecoagulabel ist. Es lag daher für uns durchaus kein Anlass vor, die Digestionszeit auf sechs Stunden auszudehnen, wie dies Wilenko vorschreibt, um so weniger, als der directe Versuch uns belehrte, dass der Fortschritt der Verdauung in den späteren Stunden kein rapiderer ist als in der ersten.

Anders wie gesagt steht es mit pathologischen Harnen; der Urin von Zuckerkranken soll besonders reich an Pepsin sein. Wir haben kein Recht, dieser noch neuerdings von Wilenko bestätigten Angabe entgegenzutreten, wenn auch unsere persönliche Erfahrung eine solche Auslegung höchstens dann zulässt, wenn man die ausgeschiedenen Harnmengen berücksichtigt. Wichtiger ist die Frage, wie die Resultate an nephritischen Harnen zu bewerthen sind. Es ist von vornherein anzunehmen, dass eine schwer geschädigte Niere auch den Profermenten keine freie Bahn geben wird. So fanden wir bei einem von Herrn Professor Bickel freundlichst zur Verfügung gestellten Urin eines Falles von Morbus Brightii den Pepsinwerth 0. Eine weitere Untersuchung in dieser Richtung unterblieb, da Herr Wohlgemuth im gleichen Institut die Fermentausscheidung durch die geschädigte Niere zum Gegenstand einer besonderen Untersuchung machte, wenn er auch auf Grund gewisser Unregelmässigkeiten der Pepsinausscheidung die Harndiastase als Criterium seiner functionellen Diagnostik wählte.

Pepsin im Harn nachweisbar war. Dieser unser Befund stand im Einklang mit der rein theoretischen Annahme Wilenko's, dass bei der Zerstörung grosser Distrikte der Magenschleimhaut ein Pepsinmangel im Urin zu erwarten wäre. Eine directe diagnostische Schlussfolgerung durften wir aus der Feststellung eines Pepsinmangels im Urin nicht ziehen, da sowohl Wilenko als wir auch einfache Achylien mit Apepsie des Urins gefunden haben.

Zu einem anderen Resultat sind in ihrer gleichzeitig mit der unsrigen im Druck erschienenen Arbeit Ellinger und Scholz gelangt, welche zu der Annahme kamen, dass das Zusamentreffen von fehlendem oder sehr reducirtem Magenpepsin mit reichlichem Harnpepsin für Magencarcinom zu sprechen scheint. Bei uncomplicirter Achylie komme solches nicht vor. Gegenüber den Ausführungen von Scholz und Ellinger hielt Takeda, welcher gleich Wilenko in dem Laboratorium von Strauss arbeitete, auf Grund des von ihm durchuntersuchten Materials an dem Standpunkt Wilenko's fest in fast vollständiger Uebereinstimmung mit dem von uns in unserer kürzeren Mittheilung Gesagten. Takeda glaubt, dass die Differenzen zum Theil auf Verschiedenheit der Technik beruhen könnten, da man in Königsberg sich der Gross'schen Caseinmethode bediente, während er selbst gleich uns die Edestinmethode nach Fuld und Levison anwendete und ausserdem die Untersuchung auf Lab für geboten erklärte. Auf diese Ausführungen erwiderte Scholz. Er erkannte die Ueberlegenheit der Edestinmethode an, erklärte aber seinerseits, trotzdem bei der Caseinmethode bleiben zu wollen. Wir bekennen offen, dass wir hierin einen Widerspruch erblicken, dessen Auflösung um so schwieriger ist, als ja Scholz ebenso wie die Untersucher im Strauss-schen Laboratorium seine Methodik bereits gewechselt hat, indem sie sich beide von der ursprünglich versuchten Ricinmethode abwandten. Es ist nun nicht abzusehen, warum Scholz allein bei der Caseinmethode bleiben will, welche nach seiner eigenen Aussage weniger gut und obendrein später publicirt ist als die Edestinmethode — auf das Verhältniss beider Methoden zueinander sei an dieser Stelle lieber nicht eingegangen.

In seiner neuen Arbeit zieht allerdings Scholz beide Methoden, sowohl die Edestinmethode wie die Caseinmethode in Vergleichung und findet mit beiden Methoden annähernd die gleichen Werthe. Diese Feststellung ist immerhin wichtig, da bei der Leichtigkeit, mit welcher das Casein angegriffen wird, mit der Möglichkeit gerechnet werden musste, dass ein besonderes, caseinspaltendes Ferment im Krebsurin vorhanden sein könnte. Diese Annahme, welche nach unseren unten mitzutheilenden Beobachtungen mit Krebsharn an sich nichts Unwahrscheinliches hätte, kann nach den neuen Untersuchungen von Scholz ausser Betrachtung bleiben. In seiner neuen Publication unterscheidet Scholz verschiedene Gruppen von Achylikern resp. Carcinomkranken. 1. Achyliker, 2a. Carcinomkranke mit Harnpepsin ohne Magenpepsin, 2b. Carcinomkranke ohne Harnpepsin und ohne Magenpepsin, 2c. solche mit normalem Befund. Gleichzeitig bemüht sich Scholz, die in den Angaben herrschenden Widersprüche einer Aufklärung näher zu bringen. Wir können seinen Ausführungen zum Theil beitreten. Seine Gruppe 2b ist diejenige, welche



er mit andern Untersuchern gemeinsam hat. Es sind dies ausgesprochene, d. h. fortgeschrittene Fälle von Magencarcinom. Erklärlicherweise haben wir vorwiegend solche zur Untersuchung herangezogen. Dass bei diesen das Harnpepsin fehlt, ist auch von Bieling bestätigt worden. Anders steht es mit den anderen von Scholz aufgestellten Gruppen. Was zunächst die Achylie anbetrifft, so ist deren Abgrenzung durch Scholz eine durchaus willkürliche. Wahre Achylien, d. h. Fälle, bei welchen im Magen überhaupt kein Ferment producirt wird, kommen höchstens als ganz seltene Ausnahmen vor, seitdem man feinere Methoden für diese Bestimmungen anzuwenden gelernt hat. Wir persönlich verwenden den Ausdruck Achylie lediglich wegen seiner Bequemlichkeit. Eine Anwendung im ursprünglichen Sinne als Aplasie der Magendrüsen ist klinisch überhaupt nicht durchführbar, da man intra vitam eine solche anatomische Diagnose überhaupt nicht zu stellen in der Lage ist. Unsere „Achyliker" sind daher allermeistens Neurastheniker, zum Theil vielleicht auch Leute mit Catarrhus anacidus.

Was nun die Gruppe 2a) von Scholz anbetrifft, so scheint uns nach dem Bisherigen ihre Existenz noch nicht ausreichend sichergestellt. Kein anderer Untersucher, auch Bieling nicht, hat die von Scholz behauptete Regelmässigkeit gesehen, wobei gern zugegeben sein mag, dass das von Scholz durchgearbeitete Material an Quantität und Qualität über das unsrige sowie das der anderen Untersucher hervorragt. Trotzdem wird man daran festhalten, dass ein „Fehlen" des Magenpepsins (d. h. ein Zurückbleiben hinter der von Scholz willkürlich aufgestellten Grenze) bei erhaltenem Magenpepsin zur Zeit für die Diagnose Carcinom noch nicht verwerthbar ist, um so weniger, als eine direct widersprechende Angabe in einem Fall von Wilenko vorliegt.

Im Uebrigen ist hier folgende Erwägung anzustellen, entsprechend dem im ersten Theil dieser Arbeit Ausgeführten: der Achyliker resp. Achlorhydriker unterscheidet sich von dem Gesunden nicht nur durch den blossen Mangel an Säure und die von diesem abhängige Unmöglichkeit einer Pepsinverdauung im Magen, sondern noch in anderen wesentlichen Punkten, von denen der erste den Zustand des von ihm eventuell abgeschiedenen peptischen Ferments betrifft. Im Gegensatz nämlich zu dem Gesunden führt er (für den Fall, dass nicht überhaupt Apepsie besteht) Pepsinogen im Magen, welches auch nachträglich nicht activirt wird und eventuell als solches zur Resorption gelangen könnte.

Eine solche Resorption wird um so eher stattfinden können, wenn an Stelle der normalen Schleimhaut über grössere Strecken hin ein andersartiges Gewebe vorliegt.

Wenn wir oben auch zeigen konnten, dass eine lineare Operationswunde keinen Durchtritt von peptischem Ferment gestattet, so ist diese Feststellung durchaus nicht im Widerspruch mit der eben ausgesprochenen Annahme, denn einmal handelt es sich hier um Pepsinogen, welches nicht sogleich nach seiner eventuellen Resorption der Neutralisation durch das Antipepsin des Blutes ausgesetzt ist, und weiterhin wäre die resorbirende Fläche erheblich ausgedehnter, als dies nach einer Operation am Menschen



je der Fall ist. Nun wird man den Einwand erheben, dass gerade die letztere Forderung nach der Annahme Wilenko's die Anwesenheit erheblicher Mengen peptischen Fermentes ausschliesse. Dem ist entgegenzuhalten, dass ja auch thatsächlich von Scholz und Ellinger in den zur Discussion gestellten Fällen als charakteristisches Moment eine Apepsie des Magens aufgeführt wird. Zudem handelt es sich bei der Divergenz von Harn- und Magenpepsin nach den Genannten um einen vorübergehenden Zustand, der der completen Apepsie vorausgeht und eine Art Frühsymptom des Carcinoms bilden soll.

Es würde also nach alledem bei der Zerstörung eines erheblichen, aber nicht allzugrossen Theiles der Mageninnenfläche das Harnpepsin im Vergleich zu dem (ja nie gänzlich) fehlenden Magenpepsin überwiegen. Ein solcher Zustand würde sich dadurch erklären lassen, dass das Pepsinogen aus dem Mageninnern bei der Berührung mit dem Carcinom ziemlich prompt resorbirt würde, wobei obendrein noch eine gewisse Anreicherung stattfinden könnte, insofern die täglich ergossenen Magensaftmengen in der Norm wenigstens die Urinmengen übersteigen. Es wäre daher recht wohl möglich, dass, zumal wenn mit ungleichem Maasse gemessen wird, wie wir dies ja thun, eine Ueberlegenheit des Harnpepsins über das Magenpepsin herauskäme.

Wenn also wirklich einmal bei Carcinom das von Scholz und Ellinger behauptete Verhalten sich fände, so wäre man um eine Erklärung nicht verlegen.

Wenn wir diese Erwägung des Breiteren ausführten, so geschieht dies, um Fütterungsversuche mit Pepsinogen anzuregen, die eventuell die vorläufig noch nicht allzu sichere diagnostische Bedeutung der Harnpepsinuntersuchung in dieser Frage zu erhöhen geeignet sein könnten.

Indessen dürfen wir es nicht unterlassen, darauf hinzuweisen, dass auch ganz andere Factoren hierbei mitspielen, vor Allem der Regulationsmechanismus, welcher der Vertheilung zwischen innerer und äusserer Secretion vorsteht und wie sich aus dem Bekannten und dem später Mitzutheilenden ergiebt, individuellen Schwankungen unterliegt, die sich den durch die Krankheit veranlassten gelegentlich in unentwirrbarer Weise superponiren könnten.

Entsprechend seiner überwiegenden Bedeutung haben wir diesen Punkt vorangestellt und fassen den gegenwärtigen Stand unseres Wissens dahin zusammen, dass die Untersuchung auf Harnpepsin für die sogenannte Frühdiagnose des Magencarcinoms noch nicht herangezogen werden kann. Eine gewisse Bedeutung könnte ihr da zukommen, wo die Frage zu entscheiden ist, ob ein kachektisirender Process auf ein mehr oder weniger fortgeschrittenes Magencarcinom zurückzuführen ist oder nicht. Ein positiver Ausfall der Harnpepsinprobe würde gegen erstere Annahme zu verwerthen sein.

Wir wenden uns nunmehr zu einer mehr technischen Frage, in welcher ebenfalls die Meinungen auseinandergehen. Wilenko sowie Takeda verlangen, dass der gesammte in 24 Stunden gelassene Urin benutzt wird. Die Königsberger Forscher hingegen begnügen sich mit

der Prüfung einer beliebig herausgegriffenen Urinportion. Wir können weder das eine noch das andere Vorgehen uns zu eigen machen; ersteres halten wir für unbequem und geeignet, die Anwendung der Methode in der ärztlichen und sogar in der specialärztlichen Praxis unausführbar zu gestalten, letzteres Vorgehen scheint uns ein wenig zu sorglos, wenn wir auch zugeben, dass der entstehende Fehler oft nicht allzu gross sein würde. Vielmehr sind wir der Ansicht, daas man mindestens ebenso gut definirte Werthe wie bei der 24 Stunden-Methode mit leichter Mühe in der Weise erhalten kann, dass man genau so wie bei der Prüfung der Magenfunction das Probefrühstück zu Grunde legt und den 1 Stunde nach dem Probefrühstück gelassenen Urin analysirt. (Es versteht sich von selbst, dass vor Darreichung des Probefrühstücks die Blase geleert werden muss.) In dieser Weise sind wir überall da, wo es durchführbar war, vorgegangen und empfehlen dieses Vorgehen als dasjenige der Wahl.

Eine weitere Forderung der Strauss'schen Schule besteht darin, dass man die innerhalb 24 Stunden mit dem Urin ausgeschiedene Pepsinmenge in Beziehung setzt zu der vom Magen nach einem Probefrühstück abgeschiedenen; es ist deutlich, dass hier zwei einander nicht entsprechende Werthe in Relation gebracht werden, da es natürlich unausführbar ist, die gesammte Pepsinausscheidung aus dem Magen zu bestimmen, es sei denn, bei Thieren oder Menschen mit Magenfistel und selbst da nur unter unphysiologischen Bedingungen. Ist es da nicht viel consequenter, mit dem Urin freiwillig so zu verfahren, wie man mit dem Mageninhalt nothgedrungen doch vorgehen muss?

Im Uebrigen möchten wir auf die Pepsinbestimmung im Mageninhalt keinen allzu grossen Werth gelegt sehen. (Möglich wäre immerhin, dass man diese Ansicht später zu ändern haben wird, wenn es Scholz gelingt, seine Theorie zu erweisen.) Bei normaler oder vermehrter Acidität wird das Magenpepsin stets überwiegend sein. Nur bei Achlorhydrie hat seine Bestimmung eine etwas grössere Bedeutung. Allein auch in diesen Fällen findet man in dem Pepsingehalt des Magensaftes wohl nicht leicht einen Anhaltspunkt für die Frage, ob Achylie oder Carcinom.

Wo es sich um ein klinisches Material handelt, mag man beide Werthe messen und in Beziehung setzen. Sollte sich auf diesem Wege unerwarteter Weise etwas Entscheidendes ergeben, so wird man nicht anstehen, diesem Verfahren eine erweiterte Anwendung zu geben. Vorläufig aber glauben wir, die fortlaufenden Bestimmungen des Harnpepsins möglichst einfach gestalten zu sollen und gehen daher so weit, nicht einmal die Ausheberung in jedem Falle zu verlangen. Nach der Ausarbeitung der Kohlensäureprobe durch den einen von uns würden wir es allerdings für gut halten, in den Fällen, wo von einer Ansheberung Abstand genommen wird, zur Orientirung wenigstens jene anzuwenden.

Obgleich es uns immer wieder bestritten wird, möchten wir einen mehr nebensächlichen Punkt an dieser Stelle nicht unerwähnt lassen. Auf Grund einer nachgerade recht reichlichen Erfahrung müssen wir sagen, dass die Einführung des Magenschlauches bei sehr zahlreichen

Patienten und deren Angehörigen auf grossen, oft unüberwindlichen Widerstand stösst, und selbst in solchen Fällen, wo die Verweigerung pecuniäre Nachtheile — Verlust des Krankengeldes — für den Patienten nach sich zieht, dennoch abgelehnt wird. Wir bekennen offen, dass es uns unerfindlich ist, wie Specialärzte mit ausgedehnter Praxis behaupten, solche Fälle nicht zu kennen. Angesichts dieser Sachlage halten wir es für einen Fehler, eine Methode, welche an sich eine Ausheberung nicht zur Voraussetzung hat, mit einer solchen in jedem Falle zu compliciren und so einigermaassen zu discreditiren.

Worauf beruht nun das Fehlen des normalen Harnpepsins bei Carcinomkranken sowie Achylikern? Wohl verstanden kann auch bei diesen ein absoluter Pepsinmangel nicht behauptet werden, sondern blos eine erhebliche Verringerung gegen die Norm, so dass in unserer einigermaassen willkürlich festgesetzten Untersuchungsweise eine (vollkommene) Pepsinverdauung nicht festzustellen ist. Man kann hier verschiedene Erklärungsversuche machen, zwischen denen erst der Versuch entscheiden kann. Zunächst könnte man daran denken, dass in solchem Urin Pepsin vorhanden ist, genau wie beim normalen Menschen, dass aber ein neben ihm vorhandener Antikörper es an der Wirkung verhindert. Dem ist nicht so, denn ein Zusatz von apeptischem Urin hindert in keiner Weise die Wirksamkeit eines normalen. Die Mittheilung der besonderen zu diesem Zweck angestellten Versuche erübrigt sich, da die Thatsache aus den sofort mitzutheilenden „Zerstörungsversuchen" zur Evidenz hervorgehen wird. Die Existenz eines eigentlichen Antikörpers kann dadurch als ausgeschlossen gelten. Wohl aber könnte es der Fall sein, dass eine andere Substanz in anderer Weise als durch Neutralisation nach quantitativen Verhältnissen das Pepsin ausschaltet, indem es dasselbe etwa zerstört, ein Vorgang, der eine erheblichere Zeit in Anspruch nehmen könnte als wir sie ihm beim blossen „Hemmungsversuch" zur Verfügung gestellt haben. Thatsächlich haben wir einige für diese Hypothese sprechende Erfahrungen gesammelt. Eine Mischung von unwirksamem Urin (und zwar solchem von Magenkrebskranken) und wirksamem von carcinomfreien Patienten herstammendem Urin zeigte bei der Aufbewahrung eine, wenn auch nicht sehr erhebliche, Abnahme seines Pepsintiters, was nach dem oben Gesagten bei der blossen Aufbewahrung eines ungemischten Urins niemals zu constatiren gewesen ist.

Verhalten von Mischungen eu- und apeptischer Urine (in dieser Reihenfolge), Mischungsverhältniss 2 : 1:

Link (Gastroenter.) — B. . . . . . (Achylie) — sofort: lim + : **1,0** (0,8),
das Gleiche nach 4 Tagen: lim + : **1,0** (0,8).
Fechner (Achlor.) — Petreit (Carc. ventr.) — sofort: lim + : **0,6** (0,4),
nach 6 Tagen: lim + : **0,8** (0,6).
Fechner — Retza (Beckensarkom) — sofort: lim + : **0,8**
nach 6 Tagen: : **0,8**

Es ist naheliegend, diese (wie es scheint nicht ganz regelmässige) Zerstörungswirkung an ein besonderes Enzym gebunden sich vorzustellen.



wie z. B. auch thatsächlich nach den Untersuchungen Emerson's und seiner Nachfolger das Magencarcinom besondere Fermente absondert, welche man sogar zu seiner Diagnose zu benutzen sich bemüht hat.

Bei Achylie in Folge von Carcinom anderer Organe übrigens vermissten wir die Pepsinwirkung im Harn selten vollständig. Wenn wir also die peptische Unwirksamkeit der Urine von Magenkrebskranken zum Theil in anderer Weise erklären als Wilenko, so stimmen unsere Resultate mit seiner Hypothese gut überein. Einen besonderen differentialdiagnostischen Werth hätte die Bestimmung des Harnpepsinmangels nur insofern, als ein hoher Harnpepsingehalt bei Achlorhydrie und sogar Apepsie des Magens gegen Carcinom zu sprechen schien, vielmehr gewissen Formen der Achylie eigenthümlich wäre (Wilenko), die damit gewissermaassen als Parasecretion charakterisirt würden.

Ebenso hat Takeda neues Material beigebracht, das ebenfalls in dem gleichen Sinne spricht.

Ob nun die Verhältnisse so liegen wie Ellinger und Scholz sie sich vorstellen oder nicht, auf jeden Fall wird bei Carcinomerkrankungen des Magens dem Stadium der Apepsie des Urins ein anderes vorausgehen müssen, während dessen der Pepsingehalt des Harns einen Rückgang erfährt. Da die Untersuchung des Urins auf Pepsin nicht mit der geringsten Belästigung des Patienten verbunden ist und bei der von uns angegebenen Technik auch für den Arzt durchaus keine besondere Mehrarbeit verlangt, so steht nichts im Wege, in den Fällen, wo bei erhaltenem Harnpepsin ein wenn auch geringer Verdacht auf Magencarcinom auftaucht, während der ja in jedem derartigen Falle gebotenen Beobachtungszeit fortlaufende Untersuchungen des Urins auf seinen Pepsingehalt anzustellen. Wird ein Rückgang des Pepsintiters festgestellt, so ist damit ein nicht zu unterschätzendes Moment zu Gunsten der Diagnose Carcinom gewonnen.

In dieser Anwendungsweise dürfte bereits heutzutage die Harnpepsinbestimmung für die Differentialdiagnose der Magenkrankheiten verwerthbar sein. Leider liegen derartige Untersuchungen bisher noch nicht vor, und auch wir selbst haben es unterlassen, derartige auszuführen. So einleuchtend daher auch die mitgetheilte Deduction ist, so müssen wir uns darauf beschränken, dieselbe als Hypothese mitzutheilen, eine Hypothese allerdings, von welcher wir hoffen, dass sie eine baldige Prüfung und Bestätigung finden wird.

Wir theilen das Ergebniss unserer Untersuchungen an Magenkranken sowie anderen Kranken wie endlich auch Gesunden in Form einer Tabelle mit, ohne dass wir für nöthig hielten, einen weiteren Commentar hinzuzufügen. Man wird sich überzeugen, dass im Allgemeinen hohen Salzsäurewerthen des Mageninhalts hohe Harnpepsinwerthe entsprechen und geringeren Säuregraden niedrige. Eine absolute Regelmässigkeit waltet in dieser Beziehung nicht ob. Besonders auffällig ist in dieser Richtung das durch wiederholte Untersuchung festgestellte „vollständige“ Fehlen des Harnpepsins bei einem Falle von Hyperchlorhydrie (Hyperkrinie), betreffend einen Patienten mit Gastroenterostomie wegen traumatischen Ulcus, also



eines gutartigen Processes. Diese Anomalie ist nicht etwa die nothwendige Folge des Eingriffes, da sie sich bei den anderen der gleichen Operation unterworfenen Patienten nicht findet. Man muss vielmehr eine individuelle Anomalie annehmen, welche das Seitenstück bildet zu der von Wilenko beobachteten einseitigen Apepsie des Magens. Derartige Befunde nöthigen zu der Annahme eines in der Norm vorhandenen Regulationsmechanismus für die Richtung der Pepsinabscheidung nach der Circulation oder dem Magenlumen. Ob und unter welchen Umständen sich Veränderungen dieses Mechanismus resp. für das Mengenverhältniss beider Secretionen unter experimentellen oder pathologischen Bedingungen finden, lässt sich zur Zeit noch nicht übersehen. Die Aenderungen des Harnpepsintiters unter der Einwirkung der Medication haben wir bisher nicht in den Bereich unserer Untersuchungen gezogen. Besonders erheblich scheinen dieselben unserer Erfahrung nach nicht zu sein, insofern, als die unter Belladonnawirkung stehenden Hyperchlorhydriker keinen erheblich niedrigeren Harnpepsintiter aufwiesen, als die frisch in Behandlung tretenden, bei denen man allermeistens ebenfalls den Einfluss eines Pharmakons supponiren muss (wenigstens gilt dies für unser eigenartiges Material), nämlich diejenige des Antagonisten: des Nicotins.

Gleichwohl würde eine derartige parmakologische Untersuchung, die wir uns hiermit ausdrücklich vorbehalten wollen, des Interesses nicht bar sein. Es ist leicht möglich, dass gerade bei geringerer Pepsinurie die Ausschläge deutlicher ausfallen würden und dass gerade bei bestimmten Krankheiten, in erster Linie wiederum beim Carcinom des Magens die Regulationsmechanismen des Organismus gegenüber den pharmakologischen Einflüssen mehr oder weniger versagen.

Eine Zusammenfassung des klinischen Theiles unserer Arbeit zu geben, welche in die referirenden Organe, zumal in die Wochenblätter übergehen könnte, unterlassen wir mit gutem Bedacht. Wer unsere Ausführungen aufmerksam gelesen hat, wird erkennen, dass die Untersuchung auf Harnpepsin, systematisch und kritisch angewendet, bereits gegenwärtig in dem einen oder dem anderen Falle von Werth sein kann. Darüber hinaus wurden nach verschiedenen Richtungen Ausblicke gewonnen, die zu weiteren Forschungen einladen und möglicherweise auch practisch-diagnostische Ergebnisse versprechen. Mehr wird man auch auf einem Gebiete nicht erwarten dürfen, wo die physiologischen Verhältnisse (vergl. die oben auf S. 266 gegebene Zusammenstellung unserer Resultate) erst in vielfacher Richtung einer Durchforschung resp. Aufklärung bedürftig waren.

Vorangestellt sind in der Tabelle die Fälle von Ca. ventr., durch Sperrdruck hervorgehoben, die durch Biopsie oder Verlauf gesicherten Fälle. Von diesen hat nur No. 8 positive Befunde, wobei nicht so sehr an die radicale und erfolgreiche Operation der Geschwulst sondern mehr an die bereits vorher festgestellte Hyperchlorhydrie zu erinnern ist. Eine grössere Reihe von diesen Fällen entstammt (dank der Freundlichkeit des Herrn Prof. C. Lewin) der Ca.-Baracke und kann aus erklärlichen Rücksichten nur mit Vorbehalt verwerthet werden.



No.	Name	Diagnose	ccm Urin Pepsinprobe + bei	(? bei)	— bei	Labprobe + bei	(? bei)	— bei	Bemerkungen
1	Blossai	Ca. ventric.	—	—	2,0	—	—	2,0	Palpabler Tumor — nach einem Jahr kachektisch und inoperabel.
2	Borchardt	do. (?)	—	(2,0) (1,0)	0,8	—	—	—	—
3	Fröhmelt	Ca. oesoph.	—	(2,0)	—	—	—	2,0	Später fühlbarer Tumor ad card.
4	Freund	Ca. ventric.	—	—	2,0	—	—	—	Gastroenterostomirt.
5	Frau K.	do.	—	2,0	1,0	—	—	—	—
6	Kolbe	do.	—	—	2,0	—	—	—	—
7	Petreit	Ca. ventric.	—	—	2,0	—	—	—	Nach einigen Monaten Biopsie. Bald darauf Exitus.
8	Przybilski	Ca. ventric.	0,4	—	0,6	—	—	—	Resecirtes Ulcuscarcinom; gestorben nach einem Jahr an Darmverschlussoperation.
9	Wagner	do.	—	—	2,0	—	—	—	—
10	Warnke	Ca. ventriculi	—	—	2,0	—	—	—	Tumor gegen meinen Rat operirt — Exitus.
11	N. N.	do.	—	—	2,0	—	—	—	—
12	N. N.	do.	—	—	2,0	—	—	—	—
13	N. N.	do.	1,5	—	1,0	—	—	—	Lebermetastase palpabel.
14	N. N.	do.	—	2,0	1,0	—	2,0	1,0	—
15	N. N.	do.	0,6	—	0,4	0,6	—	—	—
16	Ellegard	Ca. uteri	2,0	—	1,0	—	—	—	Andere Tumoren. (16–21)
17	Geisler	Ca. peritonei	0,6	—	0,4	—	—	—	
18	Retza	Beckensarkom	2,0	—	1,0	—	—	—	
19	Schmidt	Ca. corp. ut.	—	—	2,0	—	—	—	
20	N. N.	Rectumtumor	—	—	2,0	—	—	—	
21	N. N.	Ca. recti	—	—	2,0	—	—	—	
22	B.	Cystitis	2,0	—	1,0	2,0	—	2,0	—
23	Ba.	Achylie	—	—	2,0	—	—	—	—
	Dieselbe	do.	2,0	(1,0)	0,8	2,0	(1,0)	0,8	—
24	Beer	Enteritis	—	—	2,0	—	—	—	—
25	Behring	Hyperchlorhydrie	0,8	—	0,6	0,8	—	0,6	—
26	Berg	Tb. pulmonum	0,8	—	0,6	0,8	—	0,6	—
27	B.	— (Controle)	—	—	2,0	—	—	—	—
28	Buchholz	— (do.)	0,8	—	0,5	—	—	—	—
29	Brunner	Achylorhydrie	1,0	—	0,8	1,0	—	0,8	—
30	Dähn	Diabetes	2,0	(1,0)	0,8	1,0	—	0,8	—
31	Deh	Neurasth. Cat. acidus	0,4	(0,2)	?	—	—	—	—
32	Eichelbaum	Cat. acidus	—	—	—	—	—	—	—
33	F.	Gastrit. acuta	—	—	2,0	—	—	—	—
34	Fechner	Achylie	0,4	—	0,2	—	—	—	—
35	Fehlan	Bronchitis	0,6	—	0,4	—	—	—	—
36	Fluske	Peritonitis	0,6	(0,4)	0,2	0,6	(0,4)	—	—
37	Goltz	Achylie	—	—	2,0	—	—	2,0	—
38	Grünberg	Enteritis, Neurasth.	—	—	2,0	—	—	2,0	—
39	Hänsler	Hyperchlorh.	0,8	(0,6)	0,4	0,8	—	0,6	—
40	Hellfeier	Splanchnoptose	0,6	—	0,4	—	—	—	—
41	Hesse	Achlorhydrie	2,0	—	1,0	—	—	—	—
42	Heyer	Lues. Tabes Hern. lin. alb.	0,8	—	0,4	0,8	—	0,4	—

No.	Name	Diagnose	ccm Urin						Bemerkungen
			Pepsinprobe			Labprobe			
			+ bei	(? bei)	— bei	+ bei	(? bei)	— bei	
43	Hintze	Gastrektasie	0,6	—	0,4	—	—	—	—
44	Hi.	(Controle)	2,0	—	1,0	—	—	—	—
45	Kartuschke	Obstipation	2,0	(1,0)	0,8	—	—	—	—
46	Klein	Neurasthenie	0,6	—	0,4	0,6	—	0,4	—
47	Klisgant	Gastroenteritis	0,6	—	0,4	—	—	—	—
48	Köstrin	Hyperchlorh.	0,4	—	0,2	0,6	—	0,4	—
49	Kontzack	do.	0,6	—	0,4	0,8	—	0,6	—
50	Kosmehl	Gastroentero-stomie	—	—	2,0	—	—	2,0	Wiederholt untersucht, im Magen vermehrte HCl.
51	Kühne	Gastroenteritis	0,4	—	0,2	0,6	(0,4)	—	—
52	Leue	Hyperchlorh.	—	(2,0)	1,0	—	—	—	—
53	Lindenlaub	do.	2,0	(1,0)	0,8	—	—	—	—
54	Lindner	Gastritis acida	2,0	(1,0)	0,8	—	—	—	—
55	Link	Ulcus ventr.	0,4	—	0,2	—	—	—	So vor wie nach Operation (G.-E.).
56	Li.	(Euchlorhydr.)	0,8	(0,6)	0,4	—	—	—	—
57	Loll	Euchlorhydr.	0,8	—	0,6	—	—	—	—
58	Menzel	Gastritis acida (Diabetes)	0,8	—	0,6	—	—	—	—
59	Meyer	Arteriosklerose	2,0	(1,0)	0,8	—	—	—	—
60	Müller	Hyperchlorh.	0,8	(0,6)	0,4	0,8	—	0,6	—
61	Müller	Pneumonierek.	0,8	—	0,6	—	—	—	—
62	Müller	Abd. pendul.	1,0	(0,6)	0,4	1,0	—	0,8	—
63	Nysen	Achlorhydrie	—	—	2,0	—	—	—	—
64	Ohlig	Gastritis acida	0,6	—	0,4	1,0	(0,8)	0,6	—
65	Ohligschläger	Gastritis acida	—	—	2,0	—	—	—	—
66	Paech	Enteritis	—	(2,0)	1,0	2,0	—	1,0	—
67	Pichowiak	Hern. lin. alb. Achlorh. Tb.	2,0	—	1,0	2,0	—	1,0	—
68	Ratmann	Hyperchlorh.	1,0	(0,8)	0,6	2,0	(0,8)	0,6	—
69	Raete	Neurasthenie	0,8	—	0,6	0,8	—	0,6	—
70	Ratke	Diabetes	1,0	—	0,8	0,8	—	0,6	—
71	Reimann	Splanchnopt.	0,4	—	0,2	—	—	—	—
72	Rucks	Ulcus ventr.	0,8	—	0,6	—	—	—	—
73	Runge	Hern. ing.	0,8	—	0,6	—	—	—	—
74	Samuel	Gastritis acida	0,8	—	0,6	—	—	—	—
75	Schild	do.	2,0	(1,0)	0,8	—	—	—	—
76	Schild	Gastroenteritis	0,8	(0,6)	0,4	—	—	—	—
77	Schulte	Achylie	2,0	—	1,0	—	—	—	—
78	Schultz	Hyperchlorh. Cat.	0,8	—	0.6	0,8	—	0,6	—
79	Schultz	Diabetes	2,0	(1,0)	0,8	2,0	—	1,0	—
80	Seidel	Nicotinism. Myocard.	2,0	(1,0)	0,8	—	—	2,0	—
81	Simon	Hyperchlorh. Neurasth.	0,6	—	0,4	—	—	—	—
82	Spitzkat	Myocarditis	2,0	(1,0)	0,8	2,0	—	1,0	Posttyphös.
83	T.	do.	0,8	—	0,6	—	—	—	—
84	v. T.	Gastr. acuta	—	—	2.0	—	—	—	—
85	Trottner	Splanchnopt.	0,8	—	0,6	—	—	—	—
86	Vetter	Pylorusstenose. benigne	0,6	(0,4)	0,2	0,6	—	0,4	—
87	Wagner	Hyperchlorh.	0,8	—	0,4	—	—	—	—
88	Wanek	Enteritis	0,6	—	0,4	0,6	—	0,4	—
89	Wegner	Achlorhydrie	0,6	—	0,4	0,6	—	0,4	Vielleicht Ca.-Verdacht ??
90	Werner	Peritonitis	2,0	—	1,0	—	—	—	—
91	Weychta	Cat. acid.	—	(2,0)	1,0	—	—	—	—

No.	Name	Diagnose	ccm Urin Pepsinprobe + bei	(? bei)	— bei	Labprobe + bei	(? bei)	— bei	Bemerkungen
92	Winar	Achlorhydrie	—	—	2,0	—	—	2,0	—
93	Wohlbrück	Allg.Schwäche	0,4	—	0,2	0,6	(0,4)	0,2	—
94	Zepp	Basedow	0,8	—	0,6	—	—	—	—
95	N. N.	Icterus, Choledochusverschl.	—	(2,0)	1,0	2,0	—	1,0	—
96	N. N.	Nervöse Dyspepsie	0,6	—	0,4	—	—	—	—
97	N. N.	Nicotinism. Hyperchl.	0,6	(0,4)	0,2	—	—	—	—
98	N. N.	Ulcus ventr.	0,8	(0,6)	0,4	—	—	—	Altes Geschwür.
99	N. N.	Schrumpfniere	—	—	2,0	—	—	—	Priv.-Pat. Dr. Bickel.
100	N. N.	Pankreasfall	0.6	—	0,4	—	—	—	Beschr. von Dr. Ehrmann.
101	Böhme	Magendarmkatarrh	—	—	2,0	—	—	2,0	Kindliche Urine unter zwei Jahren. Eingeklammert die Werthe n. 24stünd. Digestion.
102	Borowski	Gesund, 6 Mon.	ebenso			ebenso			
103	Dahn	do. 8 Monate	ebenso			ebenso			
104	F.	do. 18 Monate	ebenso			ebenso			
105	Herse	Magendarmkatarrh	0,8	—	0,6	0,8	—	0,6	
106	Kreskowek	Ges., 6 Wochen	—	—	2,0	—	—	2,0	
107	Radatz	do. 15 Tage	—	(0,8)	—	—	(0,8)	—	
108	Schiller	Magendarmkatarrh	ebenso			ebenso			
109	Strelow	Ges., 3 Monate	ebenso			ebenso			
110	Voigt	Magendarmkatarrh	ebenso			ebenso			

Literatur.

1) Fuld und Hirayama, Ueber den Nachweis der Magenfermente im Urin und ihre diagnostische Bedeutung. Berliner klin. Wochenschr. 1910. No. 23.

2) Ellinger und Scholz, Das peptische Ferment im Harne und seine diagnostische Bedeutung bei Erkrankungen des Magens. Arch. f. klin. Med. 1910. Bd. 99.

3) K. Takeda, Ueber des Harnpepsin als differentialdiagnostisches Kriterium zwischen Carcinoma ventriculi uud Apepsia gastrica. Deutsche med. Wochenschr. 1910. No. 39.

4) Pechstein, Ueber die Ausscheidung der Magenfermente im Säuglingsharn. Diss. 1910.

5) Grützner, Ueber Fermente im Harn. Deutsche med. Wochenschr. 1891. S. 10.

6) Derselbe, Bresl. ärztl. Zeitschr. 1882. S. 618. (Citirt nach 11.)

7) Wilenko, Zur Kenntniss der Pepsinausscheidung im Harn. Berliner klin. Wochenschr. 1908. No. 22.

8) Blum und Fuld, Die Bestimmung des Fermentgehalts im kindlichen Mageninhalt. Biochem. Zeitschr. 1907. Bd. 4. H. 1.

9) Paul Cohnheim, Experimentell-vergleichende Untersuchungen über den klinischen Werth der neuen Magenfermentproben u. s. w. Arch. f. Verdauungskrankh. 1910. Bd. 6. S. 627.

10) E. Holovtschiner, Ueber Ptyalin und Labferment im menschlichen Harn. Virchow's Arch. 1886. Bd. 104. S. 42.



11) F. Helwes, Ueber Labferment im menschlichen Harn. Pflüger's Arch. 1888. Bd. 43. S. 384.
12) Hedin, Ueber das Labzymogen des Kalbsmagens. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1911. Bd. 72. S. 187.
13) Podwyssozki, Zur Methodik der Darstellung von Pepsinextracten. Pflüger's Arch. 1886. Bd. 39. S. 62.
14) A. Bickel, Zur Pathogenese der nervösen Secretionsstörungen des Magens. Deutsche med. Wochenschr. 1909. No. 16.
15) Hirayama, Ueber den Gehalt der Fäces an tryptischem und diastatischem Ferment. Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Therap. 1911. Bd. 8. S. 624.
16) Ehrmann, Stoffwechsel- und Stuhluntersuchung bei Pancreatitis chronica. Zeitschr. f.k lin. Med. Bd. 69.
17) Fuld und Spiro, Ueber die labende und labhemmende Wirkung des Blutserums. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1900. 31. S. 132.
18) Bang, Ueber die Labwirkung des Blutserums. Hofmeister's Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. Bd. 5. S. 395.
19) H. Scholz, Diagnostische Bedeutung der Pepsinbestimmung bei Magenkrankheiten. Deutsche med. Wochenschr. 1911. No. 28. S. 1303.
20) Bieling, Die diagnostische Bedeutung des Harnpepsins bei Magencarcinom. Arch. f. klin. Med. 1910. Bd. 102. S. 507.



XVII.

Aus der II. medicinischen Klinik der Königlichen Charité in Berlin[1]).

Quantitative Bestimmung von l-β-Oxybuttersäure in Harn und Blut.

Von

Dr. **Bruno Oskar Pribram.**

Bei Versuchen, die ich unternahm, den Abbau und die Verwerthung der β-Oxybuttersäure im Organismus zu verfolgen, war eine absolut verlässliche quantitative Bestimmung derselben Grundbedingung. Die von Magnus-Levy für den Harn ausgearbeitete optische Methode, die gute Resultate beim Vorhandensein grösserer Mengen liefert, wird unsicher, wenn es sich darum handelt, geringe Quantitäten eindeutig nachzuweisen und zu bestimmen, da, wie Embden und Schmitz fanden, auch aus dem normalen Harne linksdrehende Substanzen in den ätherischen Extract gehen. Ebenso lässt sich die optische Methode nicht, ohne eine gewisse Unsicherheit zu hinterlassen, auf Blut und Organauszüge übertragen. Können doch in den ätherischen Extract leicht lipoidartige Substanzen übergehen, die entweder selbst Drehungsvermögen haben oder aber dasselbe durch ihre blosse Anwesenheit beeinflussen können.

Es erscheint demnach, will man sich auf die gefundenen Resultate wirklich verlassen, unerlässlich, die auf optischem Wege erhaltenen Werthe durch eine Methode zu controliren, die viel unmittelbarer auf β-Oxybuttersäure hinweist, als es die Drehung thut.

Die Ueberführung in Crotonsäure, Isolirung und Wägung derselben, ist hierfür ungeeignet, da sie, abgesehen von der Umständlichkeit, mit beträchtlichen Verlusten verbunden ist, da ja nur eine absolut reine und trockene Substanz zur Wägung gebracht werden kann. Darmstädter hat eine Methode angegeben, bei der die durch Destillation mit 50proc. Schwefelsäure übergegangene Crotonsäure nach Entfernung der Fettsäuren alkalimetrisch titrirt wird. Bei Nachprüfung dieser Methode konnte ich jedoch ebenso wie Embden und Schmitz zu keinen brauchbaren Ergebnissen gelangen. Die gefundenen Zahlen differirten nicht allein vom berechneten Werthe um ein Beträchtliches, sondern ergaben auch bei mehreren Bestimmungen eine schlechte Uebereinstimmung untereinander.

---

1) Die Arbeit wurde im medicinisch-chemischen Institut des Herrn Hofrath Ludwig in Wien begonnen und im Laboratorium der II. medicinischen Klinik des Herrn Geheimrath Kraus in Berlin fortgesetzt.



Auch bei der Shaffer'schen Methode, der die β-Oxybuttersäure durch Oxydation mit Kaliumbichromat und Schwefelsäure in Aceton überführt und dieses bestimmt, giebt es grosse Fehlerquellen. Der Gedanke lag nahe, die doppelte Bindung der Crotonsäure dazu zu benutzen, um durch Bromaddition Aufschluss über die vorhandene Menge zu erhalten. Die Reaction müsste sich folgendermaassen gestalten:

$$CH_3-CH-\underset{(OH)}{CH_2}-COOH \rightarrow CH_3-CH=CH-\underset{+\,2\,Br}{COOH} \rightarrow CH_3-CHBr-CHBr-COOH.$$

Brom wird im Ueberschuss zugegeben; dieses überschüssige Brom setzt aus etwas zugefügtem Jodkali eine äquivalente Menge Jod in Freiheit, welches mit Thiosulfat austitrirt wird. Es wurde zunächst der Versuch gemacht, ob diese Addition quantitativ verläuft und Crotonsäure so bestimmt. 1,1288 g Crotonsäure wurden in 50 ccm Wasser gelöst, davon 5 ccm abpipettirt und zur Bestimmung verwendet. Verbraucht wurden 36,30 $\frac{n}{10}$ Bromlösung oder 0,210 g Brom. Dies entspricht 0,1132 g Crotonsäure, während 0,1288 g in der Lösung enthalten waren. Bei einer zweiten Titration wurden 0,1128 g gefunden. Daraus ergiebt sich, dass dieser Theil der Reaction absolut quantitativ verläuft.

Es handelte sich also nur darum, ob die Umwandlung der β-Oxybuttersäure in Crotonsäure bei der Destillation mit Schwefelsäure ebenso quantitativ verläuft.

Darmstädter hat das Optimum der Ausbeute an Crotonsäure bei Verwendung von 50 gewichtsprocentiger Schwefelsäure gefunden. Ich habe die Versuche wiederholt, dabei aber als Kriterium nicht die alkalimetrische Titration verwendet, da ich bemerkte, dass namentlich bei Concentrationen gegen 60 pCt. in das Destillat Schwefelsäure mit übergeht. Als Kriterium diente die Bromaddition, deren quantitativer Verlauf durch obige Versuche festgestellt war. Meine Resultate weichen von denen Darmstädter's insofern etwas ab, als ich die beste Ausbeute mit 58—60 gewichtsprocentiger Schwefelsäure erhielt. Bei Procentgehalten, die über oder unter dieser Zahl liegen, erhielt ich niedrigere Werthe. Ich möchte hervorheben, dass die Zahlen, welche bei Controlbestimmungen mit Säure von gleicher Concentration erhalten wurden, sehr gut untereinander übereinstimmten, gleichgültig, wie hochprocentig die Säure gewählt war. Sie differirten gegeneinander um weniger als 1 pCt., wenn auch die gewählte Stärke der Säure z. B. eine Differenz von 30 pCt. gegen den berechneten Werth bedingte. Ich führe hier 3 Bestimmungen mit 58—60 proc. Säure an. 1,085 g l-β-Oxybuttersäure, rein und farblos in grossen blätterigen Krystallen aus diabetischem Harn gewonnen, wurden in 100 ccm Wasser gelöst und davon immer 10 ccm, deren Gehalt ausserdem alkalimetrisch controlirt war, zur Bestimmung verwendet. Zu den 10 ccm setzte ich 20 ccm Wasser und die entsprechende Menge concentrirte Schwefelsäure hinzu, so dass eine Säure von erwähntem Gehalt resultirte. Die Lösung wurde aus einem Kolben, in den mit Glasschliff ein Tropftrichter eingesetzt war, durch einen ebenfalls mit Glasschliff angesetzten Kühler über freier Flamme destillirt bis ca. 350 ccm übergegangen waren. Durch den Trichter tropfte während der Zeit Wasser



zu der Lösung, so zwar, dass das durch eine Strichmarke gezeichnete Niveau während der ganzen Dauer der Destillation genau das gleiche blieb. Zum Destillat wurde solange wässerige Bromlösung (ca. $\frac{n}{10}$) mit einem vorher gegen Jodkali und $\frac{n}{10}$ Thiosulfatlösung genau ausgewertheten Titer gegeben, bis dauernde Gelbfärbung auftrat. Nun blieb die Lösung unter öfterem Umschütteln gut verschlossen durch ca. 10 Minuten stehen. Aus einem zugefügten Körnchen Jodkali machte das überschüssige Brom die entsprechende Menge Jod frei, das mit Thiosulfatlösung austitrirt wurde. Die Bromlösung ändert ihren Titer und muss deshalb vor jeder Bestimmung controlirt werden. Statt der wässerigen Bromlösung kann auch eine Lösung verwendet werden, die auf 5 Mole Bromnatrium 1 Mol Natriumbromat enthält. Beim Ansäuern mit Salzsäure werden sämmtliche 6 Brom frei. Man stellt den Titer am besten ebenfalls so, dass eine $\frac{n}{10}$-Lösung resultirt. Das Ergebnis der Bestimmung war folgendes:

Statt 0,1285 g erhielt ich einmal 0,1272 g
dann 0,1283 g
und 0,1275 g

d. s. 99 pCt., 98,8 pCt. und 99,2 pCt. Ich führe noch 3 Bestimmungen an, die mit 50 Volumprocent = 64 gewichtsprocentiger Säure ausgeführt wurden. Hier fand ich 0,1202 g und 0,1198 g. Die Differenz untereinander ist ungefähr die gleiche wie bei obigen Versuchen, gegen den berechneten Werth aber blieben die Bestimmungen um 9 pCt. zurück. Offenbar wird bei Verwendung der stärkeren Säure ein Theil der β-Oxybuttersäure zerstört, in einem Ausmaasse, das bei gleichen Arbeitsbedingungen vollständig constant bleibt. Für den Werth der Methode ist diese gute Uebereinstimmung das Ausschlaggebende, da es sich ja in den meisten Fällen um Vergleichswerthe handelt.

Bei Anwendung dieser Methode auf den diabetischen Harn ergeben sich mehrere Schwierigkeiten, die sich voraussehen lassen.

Das Erste ist die Anwesenheit der Phenole. Die durchschnittliche Phenolausfuhr beträgt nach Munk im Mittel täglich 0,03 g bei gemischter Kost. Das Phenol macht also ca. 0,001 pCt. aus, die tägliche Urinmenge zu 1500 ccm gerechnet, ein Werth, der selbst bei nicht allzugrossen β-Oxybuttersäuremengen zu vernachlässigen ist, wenn es sich darum handelt, ein Steigen oder Sinken der β-Oxybuttersäureausfuhr festzustellen, zumal der durch Mitbestimmung der Phenole bedingte Fehler bereits in der Fehlergrenze der Methode liegt. Handelt es sich aber darum, die Anwesenheit geringer Mengen von β-Oxybuttersäure quantitativ festzustellen, so müssen die Phenole entfernt werden. Man könnte in gleicher Weise vorgehen, wie Kossel und Penny bei der Phenolbestimmung, und aus dem Destillat erstere durch Schütteln mit kohlensaurem Kalk entfernen, die Phenole abdestillieren, hierauf ansäuern und im Rückstand die Bromaddition vornehmen. Immerhin ist auch dann noch durch die Anwesenheit von salpetriger Säure und Ameisensäure ein kleiner Fehler bedingt. Mehr in Betracht zu ziehen ist ein anderer Um-



stand; das ist die Anwesenheit von Zucker im diabetischen Harn. Bei der Destillation einer reinen 2proc. Traubenzuckerlösung mit ca. 60proc. Schwefelsäure fand ich, dass für 20 ccm Destillat bereits 1,9 ccm $\frac{n}{10}$-Bromlösung verbraucht wurden. Dies rührt zum Theil wohl von Substanzen her, die aus dem Zucker stammen, sicher aber auch von schwefliger Säure, die durch Reduction aus Schwefelsäure entsteht. Ausserdem tritt bei Destillation zuckerhaltiger Harne mit starker Schwefelsäure derart lästiges Schäumen auf, dass ich davon abgekommen bin, die Destillation mit dem Harne direct vorzunehmen[1]).

Gute Resultate erhielt ich, als ich vorher die β-Oxybuttersäure mit Aether aus dem Harn extrahirte. Hierbei schloss ich mich der von Magnus-Levy angegebenen Methode an. Der Harn wurde mit Ammoniumsulfat gesättigt, mit Schwefelsäure angesäuert und nun in dem Lindt'schen[2]) Apparate durch 24 Stunden extrahirt. Die Extraction ist in dieser Zeit eine vollständige. Zu dem ätherischen Extract kommen ca. 50 ccm 48proc. Schwefelsäure, der Aether wird verdampft und dann über freier Flamme die Destillation vorgenommen. Als Vergleichswerth diente auch eine nach dem Klären der Lösung mit Thierkohle ausgeführte optische Bestimmung. Diese ergab immer etwas höhere Werthe. Beim Vorhandensein geringer Mengen wurden die optischen Werthe schwankend. Im Folgenden einige Resultate:

Zu 500 ccm normalen Harn, dem 5 pCt. Zucker und 0,5 pCt. acetessigsaures Natron zugefügt waren, setzte ich 2,076 g l-β-Oxybuttersäure als Natronsalz zu. Je 100 ccm Harn wurden mit ca. 80—90 g Ammoniumsulfat gesättigt, mit 10 ccm verdünnter Schwefelsäure angesäuert und im Extractionsapparate mit Aether erschöpft. Die Destillation führte ich mit dem Extract wie oben besprochen aus. Bei gleichzeitiger Drehungsbestimmung musste die Lösung zuerst mit Thierkohle entfärbt werden. Doch sei bemerkt, dass hierbei ganz beträchtliche Verluste entstehen. Statt 0,4152 g wurden gefunden:

I. 0,4079 g (98,0 pCt.)
II. 0,4106 g (98,9 pCt.)
III. 0,4023 g (96,9 pCt.).

Höhere Werthe wurden nie erhalten, doch ist auch hier die Uebereinstimmung vollkommen ausreichend für Stoffwechselversuche, die ja mit weitaus grösseren Fehlern zu rechnen haben.

1) Beträchtliche Zeit nach Ausarbeitung dieser Methode, nachdem ich sie bereits seit Anfang des Jahres bei Leberdurchblutungsversuchen angewendet hatte, wurde ich durch eine Notiz in dem kürzlich erschienenen Handbuch von Neuberg, „Der Harn", darauf aufmerksam gemacht, dass bereits im Jahre 1907 S. Shindo es versucht hat, auf gleicher Grundlage eine Methode der β-Oxybuttersäurebestimmung im Harn auszuarbeiten. Die Arbeit ist als Inauguraldissertation veröffentlicht und sonst nicht in die Literatur übergegangen. Ein Einblick in dieselbe zeigte, dass er die Destillation im Harne direct vornimmt und nur die Phenole berücksichtigt. Nach meinen Erfahrungen und aus den oben angeführten Gründen erscheint mir dies nicht empfehlenswerth.

2) Siehe Embden u. Schmitz in Abderhalden's Handbuch der biochemischen Arbeitsmethoden.



Auf optischem Wege erhielt ich einmal 0,4164 g und 0,4008 g. Doch gab eine Bestimmung mit derselben, durch Thierkohle gereinigten Lösung nach meiner Methode einmal nur: 0,3958 g und 0,3779 g.

Es sei noch erwähnt, dass ein ätherischer Auszug aus normalem Harn einmal 0,3 ccm $\frac{n}{10}$-Bromlösung, ein zweites Mal überhaupt kein Brom verbrauchte.

Bei Blut und Organextracten, bei denen ich die meisten Bestimmungen ausführte, gestaltet sich die Methode folgendermaassen:

500 ccm Blut werden mit der 6fachen Menge 96proc. Alkohol unter fortwährendem Umrühren versetzt und auf diese Weise enteiweisst. Der Niederschlag wird abfiltrirt, gut ausgepresst und mehrmals mit Alkohol nachgewaschen. Die schwach gelblich gefärbte Lösung wird unter vermindertem Druck auf ein ganz kleines Volumen eingedampft, alkalisch gemacht und nun durch Ausschütteln mit Aether der grösste Theil der Fettsäuren entfernt. Mit der wässerigen Lösung kann man, am besten nach vorherigem Titriren, die Destillation mit Schwefelsäure vornehmen. So wurden in $1^1/_2$ Liter Blut 3,5295 g β-Oxybuttersäure gelöst. In je 500 ccm wurde die Bestimmung durchgeführt. Das erste Mal ergab 1,0103 g statt 1,1765 g, das zweite Mal 1,0508 g.

In beiden Fällen betrug der Fehler 10 pCt. Eine grössere Genauigkeit ist in Anbetracht der vielen Operationen, wie Enteiweissen, Filtriren und Destilliren, die bei Bestimmungen in Blut und Organextracten nöthig sind, wohl bei keiner Bestimmungsweise zu erwarten. Das für Experimentalarbeiten einzig Ausschlaggebende aber, die Uebereinstimmung der Vergleichswerthe, ist auch hier eine zufriedenstellende.



XVIII.

Aus der II. medicinischen Klinik der Königlichen Charité in Berlin.

Die Verwerthung der β-Oxybuttersäure und die Bedeutung der Acetessigsäure in der normalen und diabetischen Leber.

Von

Dr. **Bruno Oskar Pribram.**

(I. Mittheilung.)

Wenn wir uns die Frage vorlegen, was wir heute eigentlich Sicheres über die β-Oxybuttersäure und Acetessigsäure, ihre Beziehungen zueinander und ihre Bedeutung und Verwerthung als physiologische und pathologische intermediäre Stoffwechselproducte wissen, so müssen wir gestehen, dass die Verhältnisse heute ungeklärter erscheinen als früher; ungeklärter geworden durch Versuche, die mit den früheren Anschauungen nicht mehr vereinbar sind.

Dass die β-Oxybuttersäure ihre Herkunft von den Fetten herleitet, ist noch die sicherste Annahme. Ihr weiterer Abbau liegt noch vollständig im Dunkeln. Unbekannt ist es auch, ob er in normaler und pathologischer Weise auf demselben Wege erfolgt. Ja wir wissen noch nicht einmal, ob die β-Oxybuttersäure normalerweise überhaupt abgebaut oder ob sie nicht einer von Minkowski zuerst ausgesprochenen Idee zufolge als ein Zwischenglied zwischen Fett und Zucker aufzufassen ist, und in diesem Falle also ein Baustein wäre, der synthetisch weiter verarbeitet wird. Auch von Noorden hat im Jahre 1907 diese Ansicht einer ernstlichen Erwägung unterzogen.

Wenn wir nach der Stellung der Acetessigsäure fragen, so lässt sich darüber noch weniger Auskunft geben. Es ist nicht bekannt, ob die Anhäufung beim Diabetes auf übergrosser Production oder auf der Unfähigkeit des Organismus, sie zu verbrennen, beruht, oder ob sie überhaupt kein normales Stoffwechselproduct darstellt, sondern nur eine pathologisch vorkommende chemische fausse route.

Wenn man dem Chemiker die Aufgabe stellte, die β-Oxybuttersäure auf dem kürzesten Wege abzubauen, so wird er als den naheliegendsten und leichtesten Weg den über die Acetessigsäure und das Aceton wählen. Dass der Organismus in der gleichen Weise arbeitet, war früher wohl auch die verbreitetste Ansicht. Viele Versuche sprechen heute gegen diese Anschauung, so dass eine Anzahl von Forschern zu der Ansicht hinneigt, die Oxybuttersäure werde normalerweise nicht über die Acetessigsäure abgebaut. Dass dies pathologischerweise der Fall sein kann, glauben viele Autoren.

Araki fand z. B., dass bei CO-Vergiftung nach Oxybuttersäuregaben die Acetessigsäure-Ausscheidung vermehrt ist; Minkowski, dass nach Oxybuttersäure-Verfütterung beim Pankreashund starke Eisenchloridreaction



auftritt. Baer und Blum konnten ebenfalls beim schweren Diabetiker durch Verfütterung von Oxybuttersäure die Acidosis hinauftreiben.

Es lässt sich nicht leugnen, dass bei allen diesen Verfütterungsversuchen ein directer Uebergang der einen Säure in die andere nicht zwingend zu beweisen ist. Erstens sind die Oxybuttersäuregaben im Vergleiche zu der aufgetretenen Acetessigsäure unverhältnismässig gross, zweitens ist eine mittelbare Beeinflussung der Acetessigsäureausfuhr im Sinne einer allgemeinen ketogenen Wirkung niemals auszuschliessen. Viel sprechender und klarer sind Resultate, die man bei der künstlichen Durchblutung des überlebenden Organs erhält.

Embden erhielt bei der Durchblutung der Leber unter anderem nach Oxybuttersäurezufuhr eine Zunahme an Acetessigsäure. Doch verwendete er keine reine krystallisirte Säure. Auch liegen, da es bei seinen Versuchen nur darauf ankam, zu entscheiden, welche Substanzen die grösste Acetessigsäurevermehrung hervorrufen, keine Oxybuttersäure-Bestimmungen vor, die die Menge der angegriffenen Substanz feststellen.

Dasselbe Resultat hatten Wakemann und Dakin, die bei Leberbreiversuchen ebenfalls Steigerung der Acetessigsäurewerthe bekamen. Einen Unterschied zwischen normaler und diabetischer Leber fanden sie nicht. Andererseits aber hat Friedmann bei Durchblutungsversuchen, die er mit Acetessigsäure ausführte, eine starke Vermehrung von Oxybuttersäure gefunden, so dass es scheint, dass ein Oxydations- und ein Reductionsprocess gleichzeitig verläuft. Es lag deswegen der Gedanke nahe, sich zu fragen, ob es sich nicht um ein Gleichgewicht zwischen diesen Substanzen handelt, um einen reversiblen Process:

$$CH_3 - CH(OH) - CH_2 - COOH \rightleftarrows CH_3 - CO - CH_2 - COOH.$$

Dabei ist zu bemerken, dass bei den Friedmannschen Versuchen die Ausbeuten an Oxybuttersäure besser waren als bei Versuchen, bei denen der umgekehrte Process verfolgt wurde.

Neubauer discutirte im Jahre 1910 diese Frage des Gleichgewichtes und kam zu dem Resultat, dass die Annahme eines solchen ungezwungen für viele Thatsachen Erklärung geben könne. Es ist zweifellos, dass dieser Gedanke viel Bestechendes an sich hat und wohl werth ist, einer genauen experimentellen Prüfung unterzogen zu werden. Denn aus der Annahme eines solchen Gleichgewichtes ergeben sich eine grosse Anzahl von neuen Fragen. Kann man normaler und pathologischer Weise von einem Gleichgewicht sprechen? Ist normaler Weise die eine Reaction überwiegend und ist das Gleichgewicht pathologischer Weise nach irgend einer Seite hin verschoben? Oder verläuft der Abbau der Hauptsache nach ganz anders; über die Crotonsäure z. B., wie dies Friedmann annimmt, so dass der Weg über die Acetessigsäure nur ein Nebenweg wäre? Ueber die Essigsäure nach dem folgenden Schema

$$\begin{array}{c} CH_3 - CH(OH) - CH_2 - COOH \\ \downarrow \quad + 0 \\ CH_3 - COOH \qquad CH_3 - COOH \end{array}$$

so dass Acetessigsäure überhaupt nicht auftreten muss?



Endlich wäre zu versuchen, wenn alle diese leichter angreifbaren Fragen per exclusionem zu erledigen wären, ob nicht für das Problem der synthetischen Verwerthung der β-Oxybuttersäure eine experimentelle Zugänglichkeit geschaffen werden könnte. Solche Fragen haben Anlass zu den folgenden Versuchen gegeben. In dieser Mitteilung soll nur über Experimente berichtet werden, die in der Absicht angestellt wurden, die Frage zu entscheiden, wie das Verhältnis zerstörter Oxybuttersäure zu der aufgetretenen Menge Acetessigsäure ist, ob es auf ein Gleichgewicht hinweist und ob es dasselbe in der normalen und diabetischen Leber ist.

Bedingung für die Verlässlichkeit der Resultate war es, die angegriffene Menge β-Oxybuttersäure zum mindesten für Vergleichswerthe genügend genau zu bestimmen.

Eine einfache optische Drehungsbestimmung kann für diesen Zweck nicht als ausreichend erachtet werden, da ätherlösliche Substanzen im Blute, mögen sie nun activ oder inactiv sein, die Grösse des Drehungsvermögens beeinflussen könnten. Unbedingt nöthig hierzu ist eine Methode, die untereinander gut übereinstimmende, eindeutig auf Oxybuttersäure hinweisende Werthe liefert. Ueber die zu dem vorliegenden Zweck ausgearbeitete Methode der quantitativen Bestimmung als Crotonsäure durch Bromaddition siehe die vorhergehende Mittheilung. Aus den bereits oben angeführten Gründen der leichteren Uebersichtlichkeit, Klarheit und Regulirbarkeit wurde für die Versuche der Weg der künstlichen Durchblutung gewählt. Grosser Werth wurde darauf gelegt, immer unter ganz gleichen Bedingungen zu arbeiten. Methodisch wurde in folgender Weise vorgegangen.

Die normalen Hunde hatten 48 Stunden vor dem Versuche gehungert, um möglichst glykogenarme Lebern zu liefern.

Von einer Narkose wurde vollständig abgesehen. Es ist durch viele Versuche von verschiedenen Autoren zweifellos festgestellt, dass selbst eine leichte und kurz dauernde Narkose auf die Oxydationskraft der Leber und speciell auch für das Auftreten von Acetessigsäure von Einfluss ist.

Die Thiere wurden durch einen Schlag auf die Stirne betäubt und hierauf durch Durchschneiden des Halses bis zur Wirbelsäule möglichst schnell und vollständig entblutet. Nach Eröffnung des Bauches wurde eine Canüle in die freipräparirte Pfortader gesteckt, und zwar so, dass sie nicht über die Theilungsstelle hineinragte. Nun wurden, abweichend von den anderen Autoren, auch die Venae hepaticae mit der Cava abgeklemmt. Dies geschieht zu folgendem Zweck. Man hat, wenn man die Durchblutungsflüssigkeit einfach durch die Lebervenen abströmen lässt, nicht die Gewissheit, dass alle Lappen vollständig gleichmässig arbeiten, dass alles Blut die Leber durchfliesst. Und, was das Wichtigste ist, man hat bei verschiedenen Versuchen nicht die gleichen Bedingungen oder weiss es zum mindesten nicht, ob man sie hat.

Die Leber wurde also, nachdem die Hauptblutwege ligirt waren, in den Apparat gebracht und unter ganz geringem Druck (10—20 mm) etwas Blut in dieselbe gepresst. Es müssen sich alle Lappen gleichmässig bis zur prallen Consistenz füllen. Hat man sich davon über-



zeugt, so öffnet man durch feine Skalpellschnitte in die einzelnen Lappenspitzen einige Capillaren, bis der Blutabfluss die gewünschte Grösse erreicht. Man kann durch diese Regulirung des Abflusslumens immer bei demselben Druck und bei derselben Durchströmungsgeschwindigkeit arbeiten. Ein Druck von 30 bis 40 mm braucht nie überschritten zu werden und eine Druck- und Geschwindigkeitsdifferenz bei verschiedenen Durchblutungsversuchen lässt sich bei einiger Uebung auf ein ganz geringes Maass reduciren. Dabei hat man die Gewissheit, dass während der ganzen Dauer des Versuches alle Lappen gleichmässig gefüllt sind und gleichmässig arbeiten.

Jedes Mal, nachdem das Blut durch die Leber geschickt war, wurde durch Sauerstoffeinleiten die Arterialisirung durchgeführt.

Die verwendete β-Oxybuttersäure war absolut rein, in grossen, wasserhellen Krystallen aus diabetischem Harn gewonnen; sie wurde mit n-NaOH genau austitrirt und so als Natriumsalz in physiologischer NaCl-Lösung dem Blute zugefügt.

Für die Acetessigsäurebestimmung wurden 150 ccm Durchblutungsflüssigkeit nach Schenk mit Salzsäure und Sublimat enteiweisst und je 300 ccm Filtrat der Destillation und Titration nach Messinger-Huppert unterworfen. Die Werthe sind alle auf Acetessigsäure berechnet, da Versuche zeigten, dass Aceton als solches in nennenswerthen Mengen überhaupt nicht vorhanden ist.

Der Vollständigkeit halber sei auch hier noch kurz erwähnt wie die β-Oxybuttersäure bestimmt wurde; das Nähere ist in der gleichzeitig erscheinenden Publication zu finden.

500 ccm Blut wurden mit der 6fachen Menge 95proc. Alkohol gefällt, der Niederschlag abgenutscht, mehreremal mit Alkohol nachgewaschen und trocken gepresst; das Filtrat unter vermindertem Druck eingedampft. Ein grosser Theil des Fettes kann nun durch Ausschütteln mit Aether bei alkalischer Reaction entfernt werden. Die Lösung wird mit H_2SO_4 angesäuert, mit Ammoniumsulfat gesättigt und in den Extractionsapparat gebracht. Als solcher diente der von Embden[1]) empfohlene Lindt-sche Apparat, der ausgezeichnete Dienste leistete. Die Extractionsdauer betrug 24 Stunden.

Die ätherische Lösung wurde nach Beendigung der Extraction filtrirt, der Aether unter Zufügung von etwas destillirtem Wasser abgedampft. Bei sorgfältigem Arbeiten ist die Gefahr eines Verlustes hierbei gleich Null, ja es muss das Verdampfen sogar bis zum vollständigen Verjagen des Aethers durchgeführt werden, wenn man auch die optische Bestimmung durchführen will, da Anwesenheit von Aether von Einfluss auf das Drehungsvermögen sein kann, und man ausserdem bei Gegenwart von Aether unklärbare Emulsionen erhält, die von etwas in demselben gelöstem Fett herrühren. Nach vollständigem Verjagen des Aethers lässt sich vorhandenes Fett leicht durch Filtriren entfernen.

Als Polarisationsapparat diente der Landolt-Lippich'sche mit spectral gereinigtem Licht. Anfänglich wurde die optische Bestimmung

1) Embden und Schmitz in Abderhalden's Handbuch.



immer neben der als Crotonsäure durchgeführt. Will man, wie es später gethan wurde, hiervon vollständig absehen, so gestaltet sich die Sache viel einfacher, da man dann die manchmal sich wegen des Fettes umständlich gestaltende Operation des Klärens der Lösung erspart. Der ätherische Extract wird eingedampft, mit 20 ccm Wasser aufgenommen und in den Destillationsapparat gebracht; hierauf H_2SO_4 bis zu 60 pCt. Concentration zugethan und unter gleichbleibendem Niveau destillirt. Zum Destillat kommt direct ein Ueberschuss wässeriger Bromlösung mit bekanntem Titre, ein Körnchen Jodkali, nachdem man sich überzeugt hat, dass während einer Viertelstunde die gelbe Färbung des überschüssigen Broms anhält; das ausgeschiedene Jod wird mit $^n/_{10}$ Thiosulfat zurücktitrirt.

Zum Schluss möchte ich, ehe ich die Versuchsresultate bringe, noch Folgendes hervorheben. Die Verluste, die man bei den Oxybuttersäurebestimmungen im Blut bei den Proceduren des Enteiweissens, Eindampfens, Filtrirens, Extrahirens etc. nicht vermeiden kann, sind ganz beträchtlich. Auch bei sorgfältigstem Arbeiten lassen sie sich unter 10 bis 15 pCt. nicht herunterdrücken. Für Vergleichswerthe ist dies, gleichmässig genaues Arbeiten vorausgesetzt, irrelevant. Bei der Bewerthung absoluter Differenzen aber, z. B. bei der Frage nach der wirklich von der Leber zerstörten Oxybuttersäure, muss dies in Rechnung gezogen werden.

Noch auf andere Weise können Verluste entstehen. Versuche, deren Ausführung ich Herrn Dr. Retzlaff verdanke, haben ergeben, dass, wenn man durch längere Zeit (1 Stunde z. B.) einen kräftigen Strom von Sauerstoff durch eine Lösung von Oxybuttersäure in Blut durchleitet, die Oxybuttersäurewerthe geringer als bei einer sofortigen Bestimmung ausfallen. Es empfiehlt sich daher, bei der Arterialisirung des Blutes sich auf ein möglichst kurzes Einleiten von Sauerstoff zu beschränken. Desgleichen hat sich ergeben, dass auch das frische Rinderblut, wenn auch in weit geringerem Maasse als die Leber, die Fähigkeit hat, Oxybuttersäure zu zerstören.

Lässt man frisches Rinderblut, in dem β-Oxybuttersäure gelöst ist, durch 24 Stunden bei gewöhnlicher Temperatur stehen, so findet eine Abnahme der Oxybuttersäure statt. Es scheint mir die Annahme am naheliegendsten, dass dies durch Fermente, die aus der Leber fortgeschwemmt sind, bewirkt wird, und nicht durch solche, die etwa dem Blute als solchem angehören. Dafür spricht auch der bedeutend schwächere Wirkungsgrad. Allerdings könnte diese Zerstörung auch von sich zugesellenden Bacterien herrühren.

Zunächst seien zwei Durchblutungsversuche angeführt, die an der normalen Hundeleber ohne irgend einen Zusatz ausgeführt wurden. Durchblutet wurde mit 1300 ccm frischem Rinderblut; in 70 Minuten wurde dieses viermal durch die Leber geschickt. Die Leber wurde vor und nach der Durchblutung gewogen, um ein Maass für die Füllungsdifferenz zu bekommen. Die Werthe sind auf 1000 ccm Flüssigkeit berechnet.



Tabelle I.

Lebergewicht vor der Durchblutung	Lebergewicht nach der Durchblutung	Acetessigsäure in 1000 ccm Blut vor der Durchblutung	Acetessigsäure in 1000 ccm Blut nach der Durchblutung	β-Oxybuttersäure in 1000 ccm Blut nach der Durchblutung
150 g	290 g	0,023 g	0,093 g	0,035 g
200 g	340 g	0,042 g	0,110 g	0,068 g

Mittelwerth: 0,102 g.

Aus diesen Versuchen ergiebt sich, dass die Durchblutungsflüssigkeit reicher an Acetessigsäure ist, nachdem sie die Leber passirt hat. Im Uebrigen wird der aus diesen Bestimmungen sich ergebende Mittelwerth an Acetessigsäure dazu benützt werden, um zu entscheiden, wie gross die Vermehrung der Acetessigsäure nach Oxybuttersäurezusatz ist.

Bestimmt wurde die β-Oxybuttersäure hier nur nach der von mir angegebenen Methode. Eine optische Bestimmung bei so geringen Mengen ist ausgeschlossen, da der Winkel innerhalb oder mindestens nahe der Fehlergrenze liegt.

Nachfolgende Tabelle II giebt das Resultat der Durchblutungsversuche, die an normalen Hundelebern mit Oxybuttersäurezusatz vorgenommen wurden.

In den Fällen, in denen die β-Oxybuttersäure sowohl nach der optischen als nach der Crotonsäure-Methode bestimmt wurde, sind beide Werthe angegeben.

Die Lebern wurden alle mit Diaphragma und Canüle gewogen. Die Werthe sind wieder auf 1000 ccm Durchblutungsflüssigkeit berechnet.

Tabelle II.

Lebergewicht vor der Durchblutung	Lebergewicht nach der Durchblutung	Zugesetzte β-Oxybutters.	Unveränderte β-Oxybutters.	Gefundene Acetessigs.	Zerstörte β-Oxybutters.	Daraus entstandene Acetessigs.	Verhältniss gebildete Acetessigsäure / zerstörte β-Oxybuttersäure
300 g	470 g	1,663 g	0,3834 g (0,4925 g) optisch	0,150 g	1,2796 g	(0,150--0,102) 0,048 g	0,037
255 g	390 g	1,993 g	0,646 g	0,1916 g	1,347 g	(0,1916−0,102) 0,0896 g	0,066
190 g	360 g	1,953 g	0,5056 g (0,5061 g) optisch	0,2058 g	1,4474 g	(0,2058−0,102) 0,1038 g	0,071
200 g	420 g	1,989 g	0,609 g (0,715 g) optisch	0,194 g	1,380 g	(0,199−0,102) 0,092 g	0,066
180 g	320 g	1,995 g	0,599 g	0,201 g	1,396 g	(0,201−0,102) 0,099 g	0,070

Wenn man die Zahlen der obigen Versuchsreihe betrachtet, so fällt einem zunächst zweierlei auf. Das erste ist das absolute Missverhältniss



der zerstörten β-Oxybuttersäure zu der neu entstandenen Acetessigsäure. Das Missverhältniss wird etwas weniger krass, wenn man die erwähnten Verluste bei den Oxybuttersäurebestimmungen in Betracht zieht, aber immerhin muss man sagen, dass nur ein ganz geringer Theil der verschwundenen Oxybuttersäure in Acetessigsäure übergegangen ist.

Wenn man von der an sich sehr unwahrscheinlichen Annahme absieht, dass die Acetessigsäure gleich zu Aceton und noch weiter abgebaut wurde, so bleibt nur der eine Schluss, dass die Hauptmenge Oxybuttersäure auf einem anderen Wege weiter verarbeitet wird. Welcher dies ist, lässt sich noch nicht mit Bestimmtheit sagen. Friedmann nahm folgendes Schema für den Abbau an:

$$CH_3-CH(OH)-CH_2-COOH$$

$$\swarrow \qquad \searrow$$

$$CH_3-CH=CH-COOH \qquad CH_3-CO-CH_2-COOH.$$

Es ginge demnach ein Theil über in Crotonsäure. Nun schliessen aber die obigen Versuche auch dies aus. Ich bestimme ja die Oxybuttersäure durch Ueberführung in Crotonsäure.

Dieser gefundene Werth müsste also die schon vorher gebildete Crotonsäure mit enthalten und grösser sein, als der Oxybuttersäurewerth, der sich aus der optischen Drehung berechnet. Dies ist aber nicht der Fall, sondern die Uebereinstimmung ist eine leidlich gute; immer aber liefert die optische Bestimmung höhere Zahlen.

Nachdem so der Weg über die Crotonsäure ausgeschlossen ist, bleiben nur noch zwei Möglichkeiten.

Einmal kann der Abbau direct über die Essigsäure führen

$$CH_3-CH(OH)-CH_2-COOH$$

$$\downarrow +O$$

$$CH_3-COOH \qquad CH_3-COOH$$

oder es bleibt nur noch die Frage der synthetischen Verwerthung offen.

Das zweite, was an den obigen Zahlen auffällt, ist die Constanz des Verhältnisses zerstörter Oxybuttersäure zu der entstandenen Acetessigsäure. Diese ist — den ersten Versuch[1]), der beträchtliche Differenzen zeigt, ausgenommen — eine auffallende. Im Sinne eines directen Gleichgewichtes

$$CH_3-CH(OH)-CH_2-COOH \rightleftarrows CH_3-CO-CH_2-COOH$$

lässt sich diese Thatsache aber kaum verwerthen. Dazu ist die entstandene Acetessigsäure zu gering; es wäre dann das Gleichgewicht derart nach der linken Reactionsseite verschoben, dass eigentlich die Namensberechtigung fortfiele.

Wohl aber könnte man sich vorstellen, dass die Nebenreaction über die Acetessigsäure in einem gewissen constanten Ausmaass stattfindet, die aber bei der gesunden Leber ohne wesentliche Bedeutung ist. Wie

1) Bei diesem Versuch wurde, im Gegensatz zu den übrigen, das Enteiweissen des Blutes erst am anderen Morgen vorgenommen.



sich die Dinge bei der diabetischen Leber verhalten, sollen die nächsten Durchblutungsversuche lehren.

Sie wurden an den Lebern phloridzinvergifteter Hunde gemacht. Diese erhielten 0,1 g Phloridzin pro Körperkilogrammgewicht täglich, welches ihnen in 3 proc. Sodalösung subcutan eingespritzt wurde. Ausserdem mussten sie hungern. Getödtet wurden sie, sowie starke Acidosis auftrat. Nur ein Hund (No. II in Tabelle IV) wurde vergleichsweise bei geringer Acidosis am dritten Vergiftungstage getödtet.

Die folgende Tabelle III bringt zunächst zwei Durchblutungen, die ohne Zusatz an Phloridzinlebern gemacht wurden.

Die Durchblutungszeit betrug wieder rund 70 Minuten.

Tabelle III.

Lebergewicht vor der Durchblutung	Lebergewicht nach der Durchblutung	Acetessigsäure vor der Durchblutung	Acetessigsäure nach der Durchblutung	β-Oxybuttersäure in 1000 ccm Blut nach der Durchblutung
200 g	380 g	0,035 g	0,137 g	0,0988 g
150 g	290 g	0,026 g	0,108 g	0,07884 g

Mittelwerth: 0,1225 g.

Die Tabelle IV enthält die Zusammenstellung der Versuchsresultate, die bei Durchblutungen mit Zusatz von β-Oxybuttersäure erhalten wurden. Die äusseren Bedingungen waren die gleichen, wie bei den übrigen Durchblutungen.

Die Blutmenge wurde in ca. 70 Minuten viermal durch die Leber geschickt.

Tabelle IV.

Lebergewicht vor der Durchblutung	Lebergewicht nach der Durchblutung	Zugesetzte β-Oxybutters.	Unveränderte β-Oxybutters.	Gefundene Acetessigs.	Zerstörte β-Oxybutters.	Daraus entstandene Acetessigs.	Verhältniss gebildete Acetessigsäure / zerstörte β-Oxybuttersäure
200 g	320 g	2,007 g	1,260 g (1,459 g) optisch	0,2395 g	0,7470 g	0,1170 g	0,1566
290 g	470 g	2,029 g	0,6286 g (0,7690 g) optisch	0,1968 g	1,3854 g	0,0743 g	0,05363
220 g	400 g	1,980 g	1,189 g (1,283 g) optisch	0,223 g	0,791 g	0,1005 g	0,1270
250 g	450 g	2,032 g	1,388 g	0,227 g	0,694 g	0,1045 g	0,1506

Das Auffälligste an diesen Versuchen war, dass die Phloridzinleber die zugefügte Oxybuttersäure nicht so glatt verbrennen, oder vorsichtiger gesagt, verändern konnte, wie die normale. Sie ist schwer geschädigt. Diese Schädigung wird erst beim Einsetzen schwerer Acidosis offenbar. Bei Versuchsthier II mit ganz geringer Acidosis ist die Oxybuttersäure im

selben Maasse verschwunden, wie beim normalen. Auch das in der letzten Spalte angegebene Verhältniss der aufgetretenen Acetessigsäure zu der zerstörten Menge Oxybuttersäure, das ich kurz „Oxydationsconstante" der betreffenden Leber für diesen Process nennen möchte, ist vollständig übereinstimmend mit den in Tabelle II angegebenen Oxydationsconstanten der normalen Leber.

Ganz anders aber ist diese Constante bei der kranken Leber. Wenn man sich die Frage vorlegt, ob die durch Phloridzin anscheinend hervorgerufene Schädigung der Leberfermente die Oxydasen betrifft, so lehrt einen ein Blick auf die Tabelle, dass dies nicht der Fall ist. Ganz im Gegentheil. Die von den Oxydasen der kranken Leber geleistete Arbeit scheint grösser zu sein. Es ist relativ mehr Oxybuttersäure in Acetessigsäure umgewandelt worden, die Oxydationsconstante ist bedeutend grösser.

Es lässt sich, vorausgesetzt, dass der Sinn dieser eigenartigen Versuchsresultate auch unter ganz veränderten Bedingungen der gleiche bleibt, nur vermuthungsweise hier eine Deutung geben. Je mehr man sich mit dieser Frage beschäftigt, desto mehr scheinen einen die Experimente zu der Annahme leiten zu wollen, dass es sich hierbei um die Schädigung eines synthetischen Processes handelt, dass normaler Weise der grösste Theil der β-Oxybuttersäure auf- und nicht abgebaut wird und nur ein kleiner constanter Theil seinen Weg über die Acetessigsäure nimmt.

Die diabetische Leber, die die Fähigkeit zu dieser Synthese eingebüsst hat, sucht auf dem oxydativen Wege die β-Oxybuttersäure, die sie nicht verwerthen kann, aus dem Organismus zu entfernen.

Weitere Versuche, die bereits im Gange sind, haben das Ziel, der Aufklärung dieses supponirten synthetischen Processes näher zu kommen, und die Natur der Leberschädigung zu ermitteln. Diese kann erstens in ihren Fermenten selbst geschädigt sein, oder sie kann zu der Synthese die Kohlehydrate, welche sie durch die Phloridzinvergiftung verloren hat, nicht entbehren. Es wäre hierbei an die Bildung von leichter, angreifbaren Fettsäure-Zuckerverbindungen zu denken, deren Bildung eine chemische Erklärung der am besten durch das Bild ausgedrückten Erfahrung böte, dass das Fett nur im Feuer der Kohlehydrate verbrennen kann.

Zum Schlusse sei es mir gestattet, Herrn Prof. Brugsch für sein Interesse an der Arbeit meinen herzlichsten Dank zu sagen.



XIX.

Aus der II. medicinischen Klinik der Königlichen Charité in Berlin.

Ueber die Verwerthung von Carbonyldiharnstoff im Organismus des Menschen.

Von

Dr. **Kurt Henius.**

Die Frage der Harnsäurezerstörung im Organismus des Menschen ist eine difficile. Sicherlich wird die als solche in den Organismus eingeführte Harnsäure im menschlichen Organismus nur im geringen Maasse verbrannt, während die Zerstörungsquote grösser zu sein scheint, wenn man Körper in den Organismus einführt, die zu Harnsäure abgebaut werden. Wenigstens müssen wir — solange nicht andere Gegenbeweise existiren — annehmen, dass zum Beispiel die in den Nucleinsäuren eingeführten Purinbasen zu etwa 50 pCt. verbrannt, der Rest als Harnsäure ausgeschieden wird. Die geringen Mengen von Allantoin, die man im Harne des Menschen findet, trotz reichlicher Nucleinsäurezerstörung, beweisen nichts gegen die Annahme der intermediären Harnsäurezerstörung, da ja die Möglichkeit besteht, dass der menschliche Organismus die Harnsäure auf anderem Wege abbaut. Dafür giebt es in vitro Analoga.

So haben Scholz[1]), Schittenhelm und Wiener[2]) versucht, Oxydationsproducte der Harnsäure ausserhalb des Körpers in alkalischer Lösung herzustellen. Scholz fand bei Einwirkung von Wasserstoffsuperoxyd auf Harnsäure in alkalischer Lösung das Tetracarbonimid:

```
HN — C              —> HN — CO — NH
|    |                  |         |
CO   C — NH             CO        CO
|    ||     >CO         |         |
HN — C — NH             HN — CO — NH
```

Schittenhelm und Wiener durch Oxydation der Harnsäure unter langem Erhitzen in alkalischer Lösung mit Wasserstoffsuperoxyd den Carbonyldiharnstoff:

```
HN — C              —> H2N        NH2
|    |                  |          |
CO   C — NH\            CO         CO
|    ||     CO          |          |
HN   C — NH/            HN — CO — NH
```

Als Nebenbefund wurde in einem Versuch Oxalsäure in reichlicher Menge festgestellt. Das hat uns nun, da normaliter keine derartige

1) Scholz, Ueber ein neues Oxydationsproduct der Harnsäure. Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 1901. Jahrg. 34. Bd. 3. S. 4130.

2) Schittenhelm u. Wiener, Carbonyldiharnstoff als Oxydationsproduct der Harnsäure. Hoppe-Seyler's Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 62. H. 1. S. 100.



Körper im Harne bekannt sind, zu der Frage geführt, was der Organismus mit diesen eben erwähnten Oxydationsproducten der Harnsäure anfängt?

Ich entschloss mich in einem Selbstversuch diese Frage zu klären.

Es wurde zuerst nach Vorschrift von Schittenhelm Carbonyldiharnstoff in ausreichender Menge hergestellt:

20 g Harnsäure wurden mit 20 g Kaliumhydrat in 1200 ccm Wasser unter Erwärmen gelöst, zu der warmen Lösung 500 ccm 3proc. Wasserstoffsuperoxydlösung zugesetzt. Das Gemisch wurde auf dem Wasserbade $^1/_2$—1 Stunde stehen gelassen. Bei Zimmertemperatur fällt dann der Carbonyldiharnstoff ungefähr in einer Menge von 1,5 g aus. Dieser Carbonyldiharnstoff wurde dann in vielem heissen Wasser umkrystallisirt, und zwecks Bestimmung der Reinheit eine Schmelzpunktbestimmung und Elementaranalyse gemacht. Der Schmelzpunkt wurde jedesmal bei 233 bis 234 festgestellt. Eine Probe von einem Gemisch des in den verschiedenen Portionen gewonnenen vermeintlichen Carbonyldiharnstoffs zeigte bei der Elementaranalyse folgende Zusammensetzung:

0,1 g Substanz enthielt nach Kjeldahl 38,38 pCt. N.

0,1325 g Substanz 0,11972 g CO_2 und 0,04914 g H_2O, in Procenten 24,64 pCt. C, 4,12 pCt. H.

Berechnet für $C_3H_6N_4O_3$: 38,55 pCt. N, 24,66 pCt. C, 4,11 pCt. H.

Nachdem in der eben beschriebenen Weise das hergestellte Product als Carbonyldiharnstoff identificirt war, wurde ein Versuch in folgender Weise angestellt. Die Versuchsperson wurde auf eine purinarme constante Kost gesetzt.

Zusammensetzung der Kost: 7 Uhr Morgens 2 Eier, 250 ccm Milch, 10 g Butter. 11 Uhr Vormittags 60 g Weissbrot, eine Orange. 2 Uhr Nachmittags Pudding aus 100 g Weizenmehl, 150 ccm Milch, 3 Eiern, 50 g Butter. 100 g Compott. 4 Uhr Nachmittags 30 g Weissbrot. 7 Uhr Abends Pudding aus 50 g Weizen- oder Griesmehl und $^3/_4$ Liter Milch. 2 Orangen.

Die Versuchszeit zerfiel in zwei Perioden. In der Vorperiode erfolgte die Einstellung, dann wurde am 1. Tag der 2. Periode 8 g Carbonyldiharnstoff per os verabfolgt, gleichzeitig wurde der Stuhl mit Carmin abgegrenzt. Es wurde untersucht die Ausscheidung des Gesammtstickstoffs, der Harnsäure, der Purinbasen, des Harnstoffs und des Ammoniaks im Harn, sowie der Oxalsäure, ferner folgte die Bestimmung des Stickstoffgehaltes des Stuhls in den einzelnen Perioden. 2 Tage bevor die ersten Analysen gemacht wurden, war die Ernährung schon eine purinfreie. In der folgenden Tabelle ist eine genaue Uebersicht über den Versuch gegeben. Die Harnsäure-Purinbasenbestimmungen wurden nach Krüger-Schmidt, die Harnstoffanalysen nach Pflüger-Bleibtreu ausgeführt; die Bestimmung des Gesammtstickstoffs nach Kjeldahl, die des Ammoniaks nach Krüger-Reich, die der Oxalsäure nach Autenrieth.

Ueberblickt man diese Werthe, so erkennt man, dass von den verfütterten 2,3 g Carbonyldiharnstoff-Stickstoff am 29. 5. am gleichen Tage etwa 12,34 — 11,43 = 0,91 g N wieder zum Vorschein gekommen sind. Da die Versuchsperson sehr gleichmässig eingestellt war, und der durch-



Versuchsperson Dr. K. H.

Datum	Körpergewicht in kg	Nahrung Gesammt-N	Urin						Oxalsäure	Koth	
			Tagesmenge	Gesammt-N	Harnstoff-N	Harnsäure-N	Purinbasen-N	NH_3-N		Trockensubstanz	Ges.-N
I. Periode.											
23. 5. 10.	75,2	16,51	1600	12,43	11,87	0,1159	0,019	0,537			
24. 5. 10.	75,2	16,51	1000	10,38	9,18	0,0857	0,016	0,369			
25. 5. 10.	75,2	16,51	1800	11,64	9,42	0,1549	0,018	0,352	0,3438	200 g	24,18
26. 5. 10.	75,2	16,51	2550	11,35	9,28	0,0531	0,016	0,342			
27. 5. 10.	75,2	16,51	2550	11,35	8,92	0,1691	0,0352	0,485			
28. 5. 10.	75,2	16,51	2250	11,46	9,13	0,1386	0,0244	0,466			
Durchschn.-Werth				11,43	9,63	0,1195	0,0214	0,441			4,03
II. Periode.											
29. 5. 10.	75.2	18,81	1900	12,34	10,37	0,1073	0,038	0,612			
30. 5. 10.	75,2	16,51	2650	11,31	10,46	0,139	0,020	0,489			
31. 5. 10.	75,2	16.51	2200	11,38	10,10	0,128	0,018	0,443	0,6671	146 g	20,5
1. 6. 10.	75,2	16,51	1540	10,26	9,35	0.121	0,021	0,439			
2. 6. 10.	75,2	16,51	2050	10,32	9,05	0,0943	0,015	0,423			

schnittliche Stickstoffwerth des Harns der zwei folgenden Tage (30. 5. und 31. 5.) annähernd (11,35 g N) gleich ist dem Werthe der Vorperiode, so sind wir zu dieser Rechnung berechtigt. Dabei ergiebt sich noch, dass eine Vermehrung des Stuhlstickstoffs in der II. Periode nicht nachzuweisen ist. Es muss also ein grosser Theil des Carbonyldiharnstoffstickstoffes — zum mindesten 40 pCt. — mit dem Harn wieder ausgeschieden sein. Ob der Rest durch den Koth zur Ausscheidung gelangt und im Koth-N verborgen ist, oder ob eine Stickstoffretention zu Stande gekommen ist, lässt sich auf diesem Wege nicht entscheiden, indessen durch die Frage, in welcher Fraction des Harnstickstoffes der N des Carbonyldiharnstoffes wieder zum Vorschein gekommen ist, und da zeigt sich, dass sowohl am 29. 5. als am 30. 5. und 31. 5. eine Vermehrung des Harnstoffstickstoffes zu Stande gekommen ist. Es beträgt diese in den drei Tagen gegenüber der Vorperiode 2,04 g N. Mit anderen Worten, es ist von den 2,3 g verfütterten Carbonyldiharnstoffstickstoff 88 pCt. des Stickstoffes wieder zum Vorschein gekommen, wobei es zunächst dahingestellt bleiben muss, ob der Carbonyldiharnstoff als solcher oder als Harnstoff wieder zur Ausscheidung gelangt ist, da er ebenfalls wie der Harnstoff der Phosphor-Wolframsäurefällung entgeht. Demgegenüber ist die Harnsäure- und Purinbasenausscheidung unbeeinflusst.

Der vermehrten Oxalsäureausscheidung in der II. Periode legen wir, da wir die Einfuhr nicht kennen, kein Gewicht bei, dafür aber der Thatsache, dass am Verfütterungstage des Carbonyldiharnstoffes der Ammoniakwerth gegenüber den Vortagen um 0,146 g N gestiegen ist. **Das spricht dafür, dass in der That der Carbonyldiharnstoff in unserem Organismus zu Harnstoff, Ammoniak und Kohlensäure verbrannt wird,** nicht aber zur Vermehrung der Harnsäurefraction dient.

XX.

Aus der II. medicinischen Klinik in Berlin.

Das Verhalten verfütterter Purinbasen bei der Gicht.

(Zum Theil nach Versuchen von Dr. Mallory.)

Von

Dr. **Georg Neustadt** (Charlottenburg).

In ihrer VII. Mittheilung zur Stoffwechselpathologie der Gicht[1]) haben Brugsch und Schittenhelm Untersuchungen an Gichtikern, denen sie Purinbasen verfüttert hatten, beschrieben; die Untersucher beabsichtigten, durch ihre Versuche Kenntniss von der Störung einzelner Fermentgruppen bei der Gicht zu gewinnen. Die Autoren kamen zu dem Ergebniss, dass die Fermentanomalie der Gicht (wenigstens was den speciell untersuchten Fall anbetrifft) hauptsächlich in einer Störung des urikolytischen Ferments und der Purindesamidase zu bestehen scheint, weit weniger, bezw. gar nicht in einer Störung der Xanthinoxydase.

Wir haben nun diese Versuche auf Veranlassung von Brugsch weiter durchgeführt, wobei in erster Linie das Verhalten des Gichtikers gegenüber dem Hypoxanthin, d. h. der unmittelbaren Vorstufe der Harnsäure, geprüft werden sollte.

Vorversuche an Gesunden bezw. Nichtgichtikern, die ursprünglich beabsichtigt waren, haben wir unterlassen können in Anbetracht einer ausgedehnten Untersuchungsreihe von H. Ackroyd[2]), der die Ausscheidung von Harnsäure- und Purinbasenstickstoff nach Verabreichung von 0,75 resp. 0,50 g Hypoxanthin zu einer purinfreien Kost an Gesunden und Rheumatikern studirt hat.

Seine Resultate möchten wir, da die Arbeit im Allgemeinen wohl schwer zugänglich ist, hier in extenso wiedergeben.

Fall I, 30jähr. Mann, gesund. Mittlerer endogener Harnsäurestickstoffwert 0,1541 g.

Nach Zulage von 0,75 g Hypoxanthin Mehrausscheidung von Ü-N innerhalb 2 Tagen 0,0638 g = 20,6 pCt. des verabreichten Hypoxanthinstickstoffs. Bei einem zweiten Versuch am selben Mann beträgt die Mehrausscheidung von Ü-N innerhalb 4 Tagen 0,2001 g = 64,8 pCt. des verfütterten Hypoxanthinstickstoffs.

Fall II, 29jähr. Frau, gesund. Mittlerer endogener Ü-N-Werth 0,1383 g.

Nach 0,75 g Hypoxanthin per os Mehrausscheidung von Ü-N innerhalb 2 Tagen 0,2194 g = 71,05 pCt. des verabreichten Hypoxanthinstickstoffs.

1) Diese Zeitschr. 5. Bd.

2) Bulletin of the Committee for the Study of Special Diseases. Edited by T. S. P. Strangeways. Vol. II. No. 6. Cambridge.



Fall III, 20jähr. Frau, gesund. Mittlerer endogener Ü-N-Werth 0,177 g.

Nach Zufuhr von 0,75 g Hypoxanthin per os Mehrausscheidung von Ü-N innerhalb 3 Tagen 0,1214 g = 39,3 pCt. des verfütterten Hypoxanthinstickstoffs.

Bei einer Anzahl von Rheumatikern fand Ackroyd keine Abweichung hinsichtlich der Dauer der exogenen Harnsäureausscheidüng nach Einverleibung von Hypoxanthin; die Menge des als Ü ausgeschiedenen Hypoxanthins verhielt sich folgendermaassen:

	pCt. des Anwachsens		Dauer der exogenen
	von Ü-N	Purinbasen-N	Ausscheidung
Fall IV (1. Versuch)	63,6	0,9	3 Tage
„ IV (2. „)	49,7	0,39	2 „
„ V	47,8	0,5	3 „
„ VI	61,2	1,0	3 „
„ VII	43,1	0	2 „
„ VIII	34,0	—	3 „

Also Verhältnisse, durchaus denen bei Gesunden vergleichbar.

Betrachtet man im Ganzen die exogenen Harnsäurewerthe im Verhältniss zu der einverleibten Menge des Hypoxanthins, so kann man sagen, dass — obwohl stets die Art der Verabreichung per os die gleiche war und obwohl die Dauer der exogenen Harnsäureausscheidung allenthalben eine gleichmässige war — die Hauptausscheidung erfolgte stets in den beiden ersten Tagen — die relativen Werthe des exogenen Harnsäurestickstoffs auffallend schwankende sind; so wurden von dem Hypoxanthin als Harnsäure zwischen 20,6 bis 71 pCt. ausgeschieden. Dass es sich bei diesen Schwankungen nicht um individuelle Eigenthümlichkeiten des Purinstoffwechsels handeln kann, wird um so klarer, wenn man bedenkt, dass bei einer und derselben Versuchsperson kurz hinter einander derartige Schwankungen zur Beobachtung kamen (Fall I, 20,6 pCt. und 64,8 pCt.). Man wird deshalb a priori zu der Vermuthung gedrängt, dass wohl in der Hauptsache die jeweils ungleichmässige Resorption des Hypoxanthins für diese Schwankungen verantwortlich zu machen ist. Infolgedessen wird man wohl auch gerade beim Hypoxanthin weniger Gewicht auf die Grösse des exogenen Harnsäurestickstoffs als vielmehr auf die Länge der Ausscheidungszeit zu legen haben. Im Uebrigen werden wir uns am Schlusse der Arbeit noch mit der Frage der Grösse des exogenen Harnsäurewerthes nach Hypoxanthin zu beschäftigen haben, zumal da wir hieraus im Stande sind, die Grösse der intermediären Harnsäurezerstörung zu schätzen.

Aus den Untersuchungen von Ackroyd sei nun noch zu unserer Frage als besonders wichtig die Reihe der Rheumatiker angeführt, bei denen sich Abweichungen der exogenen Harnsäureausscheidung von der Norm vorfinden.

Fall IX, 46jähr. unverheirathete Frau, akute Arthritis. Endogener Ü-N 0,1075 g.

Nach 0,75 g Hypoxanthin folgende Ausscheidungscurve des Ü-N:

8. 4.	0,3134	12. 4.	0,126
9. 4.	0,1293	13. 4.	0,1221
10. 4.	0,1334	14. 4.	0,1153
11. 4.	0,1274	15. 4.	0,1192



Ackroyd berechnet die exogene Mehrausscheidung auf die Zeit vom 8. bis 13. April; wir können ihm indessen hierin nicht folgen und sehen eine berücksichtigenswerthe exogene Harnsäureausscheidung als vorliegend nur am 8. April an. Wenn er daher eine exogene Harnsäureausscheidung von 99,2 pCt. des verfütterten Hypoxanthinstickstoffs findet, so können wir uns seiner Auffassung nicht anschliessen. (Wir berechnen das Plus in 1 Tag mit 0,2059 = 66,6 pCt.)

Bei Fall X, einer 31jähr. Frau mit chronischer Gelenkentzündung, beträgt der endogene Werth 0,1128 g Ü-N. Nach 0,5 g Hypoxanthin folgende Ausscheidung von Ü-N:

14. 11. . . .	0,1878	19. 11. . . .	0,1068
15. 11. . . .	0,1405	20. 11. . . .	0,1352
16. 11. . . .	0,1368	21. 11. . . .	0,1041
17. 11. . . .	0,1304	22. 11. . . .	0,1172
18. 11. . . .	0,1284		

Ackroyd lässt die exogene Harnsäureausscheidung auf die Tage vom 14. bis 20. 11. sich erstrecken, wir rechnen als exogene Harnsäureausscheidung nur die Tage vom 14. bis 18. 11.; infolge dessen ist auch weniger als 85,6 pCt. des verfütterten Hypoxanthinstickstoffes als Harnsäure ausgeschieden (nach unserer Berechnung 77,6 pCt.).

Fall XI, 57jähr. Mann, chronischer Rheumatismus. Die Harnsäurestickstoffwerthe stellen sich folgendermaassen dar:

8. 11. . . .	0,17		15. 11. . . .	0,20
9. 11. . . .	0,19		16. 11. . . .	0,19
10. 11. . . .	0,16		17. 11. . . .	0,18
11. 11. . . .	0,18		18. 11. . . .	0,20
12. 11. . . .	**0,25**	0,5 Hypoxanthin per os	19. 11. . . .	0,18
13. 11. . . .	0,21		20. 11. . . .	0,19
14. 11. . . .	0,20			

Ackroyd sieht die exogene Harnsäureausscheidung an als in die Zeit vom 12. bis 18. 11. fallend; wir können indessen ungezwungen nur eine exogene Harnsäureausscheidung in den Tagen des 12. und 13. 11. anerkennen; infolgedessen ist auch hier der Werth einer exogenen Harnsäureausscheidung von 99,5 pCt. des verfütterten Hypoxanthinstickstoffes zu hoch gegriffen (nach unserer Berechnung 54,1 pCt.).

Während wir also diesen letzten ausführlicher wiedergegebenen Fällen nur ein Verhalten der exogenen Harnsäureausscheidung vindiciren können, das durchaus normal ist, folgen einige Fälle von Ackroyd, die nach letzterem ein abweichendes Verhalten darbieten.

Fall XII, 31jähr. Mann, generalisirter chronischer Rheumatismus. Endogener Harnsäurestickstoffwerth 0,1622 g. Nach 0,75 g Hypoxanthin folgende Ausscheidung:

0,18	0,19	subacute Attacke von Arthritis
0,20	0,17	
0,18	0,18	
0,17	0,18	
0,17	0,19	
0,18	0,17	
0,16	0,17	
0,16		



Ackroyd berechnet die exogene Harnsäureausscheidung auf 6 Tage, wir höchstens auf 3, wobei auffällig nur die eine Thatsache ist, dass die Hauptausscheidung auf den Tag nach der Verfütterung fällt. Vom Hypoxanthinstickstoff würden nach Ackroyd 33,3 pCt. als Harnsäurestickstoff wieder ausgeschieden, nach unserer Berechnung weniger (23,9 pCt.)

Fall XIII bietet wiederum normales Verhalten der exogenen Harnsäureausscheidung dar (innerhalb von 2 Tagen die Ausscheidung des Hypoxanthins als Harnsäure), im Fall XIV, 24jähr. Frau, mit chronischem Rheumatismus, berechnet Ackroyd bei einem endogenen Werth von 0,1134 g Ü-N wiederum eine neuntägige exogene Harnsäureausscheidung nach Verfütterung von 0,75 g Hypoxanthin; wir können höchstens eine sechstägige berechnen:

0,14	0,11	0,12
0,16	0,13	0,12
0,13	0,13	0,11
0,13	0,11	0,12
0,12	0,11	
0,12		

Aber auch hier würden wir eine exogene Mehrausscheidung mit Sicherheit auch nur an den ersten drei bis vier Tagen anzunehmen uns getrauen (37,2 pCt., eventuell 26,8 pCt. gegenüber 44,1 pCt. bei Ackroyd).

Wir haben die Beobachtungen von Ackroyd ausführlicher wiederzugeben uns verpflichtet gehalten, schon um der Ansicht, dass eine Verlängerung der exogenen Harnsäureausscheidung nach Hypoxanthinverfütterung bei Rheumatikern möglich sei, zu widersprechen. Einwandsfrei bewiesen wenigstens ist eine solche durch Ackroyd's Versuche nicht.

Wir gehen nunmehr zu unseren eigenen Beobachtungen an Gichtikern über und geben zunächst einige Versuche wieder, die von Mallory angestellt wurden und deren Resultate bereits auch von Brugsch[1]) kurz verwerthet sind; die aber, da weitere Versuche von Mallory nicht an der II. Klinik durchgeführt werden konnten, bisher in extenso nicht publicirt worden sind.

Gichtiker L., 55jähr. Arbeiter; seit 15 Jahren gichtkrank. Bei der Aufnahme rechtes Metatarsophalangealgelenk, rechtes Fussgelenk, linkes Fuss- und Handgelenk afficirt, Erguss im rechten Kniegelenk. Tophi an den Ohrmuscheln. Periphere Arteriosklerose. Kein Eiweiss, kein Zucker. Während des klinischen Aufenhaltes ein 5 Tage dauernder Gichtanfall im rechten Grosszehengelenk. Vom 31. 12. ab purinfreie Ernährung.

Datum	Urinmenge	Gesammt-N	Ü-N	Purinbasen-N
		Periode I.		
6. 1. 1910	1400	9,17	0,130	0,042
7. 1. 1910	1200	6,77	0,092	0,025
8. 1. 1910	1460	7,52	0,138	0,031
9. 1. 1910	1460	8,46	0,126	0,031
10. 1. 1910	1600	5,81	0,080	0,022
11. 1. 1910	1625	8,33	0,116	0,027
12. 1. 1910	2600	11,28	0,155	0,051
täglicher Durchschnitt			0,12	0,033

1) Med. Klinik. 1910. No. 16.

Datum	Urinmenge	Gesammt-N	Ü-N	Purinbasen-N	
			Periode II.		
13. 1. 1910	2220	11,19	0,180	0,040	0,5 g Hypoxanthin per os, 12 Std. nachher Gichtanfall
14. 1. 1910	2210	10,64	0,184	0,031	
15. 1. 1910	2420	11,04	0,185	0,042	
16. 1. 1910	2330	9,0	0,156	0,042	
täglicher Durchschnitt			0,176	0,039	
			Periode III.		
17. 1. 1910	2360	7,80	0,117	0,043	
18. 1. 1910	3060	10,80	0,156	0,047	
täglicher Durchschnitt			0,136	0,045	
			Periode IV.		
20. 1. 1910	3040	10,04	0,175	0,053	0,5 g Guaninchlorhydrat per os, einige Stunden nachher Gichtanfall
21. 1. 1910	2820	12,08	0,227	0,053	
22. 1. 1910	2200	9,36	0,140	0,034	
23. 1. 1910	2120	9,44	0,141	0,038	
24. 1. 1910	2390	9,51	0,122	0,038	
25. 1. 1910	1590	8,73	0,109	0,026	
			Periode V.		
26. 1. 1910	1440	8,02	0,102	0,022	0,5 g Guaninchlorhydrat per os
27. 1. 1910	2420	10,79	0,113	0,030	
28. 1. 1910	2260	10,12	0,136	0,041	
29. 1. 1910	2200	8,31	0,1432	0,044	
30. 1. 1910	3120	11,36	0,1747	0,041	
31. 1. 1910	2040	9,42	0,1513	0,032	
			Periode VI.		
1. 2. 1910	2820	9,00	0,128	0,035	0,35 g Adenin per os
2. 2. 1910	2410	11,67	0,160	0,035	
3. 2. 1910	2840	12,30	0,175	0,049	
4. 2. 1910	2640	11,01	0,142	0,042	
5. 2. 1910	1850	10,20	0,136	0,032	

Betrachten wir die Verhältnisse näher, so ist zunächst bemerkenswerth, dass bei dem Patienten nach Verfütterung von 0,5 g Hypoxanthin 12 Stunden später ein Anfall auftritt, ein Beweis, dass das Hypoxanthin, also eine sehr nahe Vorstufe der Harnsäure, als Harnsäurebildner den Anfall begünstigt. Dieselbe Erfahrung wiederholt sich nach Verfütterung von 0,5 g Guaninchlorhydrat, auch hier einige Stunden später ein Gichtanfall.

Was nun die exogene Ausscheidung nach der Einverleibung per os anbetrifft, so finden wir bereits am Tage der Hypoxanthinverfütterung eine Erhöhung des Harnsäurewerthes (siehe Periode I und II). Die exogene Harnsäureausscheidung dauert 4 Tage, das Plus an exogener Harnsäure beträgt 0,225 g Ü-N. Da 1 g Hypoxanthin 0,412 g N enthält, wären also von 0,5 g Hypoxanthin (= 0,206 g N) mehr als 100 pCt. ausgeschieden. Wir würden also dann anzunehmen haben, dass in diesem Falle sofort die Umsetzung des Hypoxanthins in Harnsäure begonnen hat, dass diese Umbildung des Hypoxanthins bezw. die



Ausscheidung als Harnsäure 4 Tage brauchte und dass der Körper nicht die Fähigkeit besass, die Harnsäure zu zerstören, da ja 100 pCt. wieder ausgeschieden sind. Indessen wird man mit derartigen Schlüssen vorsichtig sein müssen, um so mehr, als ja hier ein Gichtanfall eingetreten ist und ein solcher immer mit einer endogenen Harnsäureflut einherzugehen pflegt.

Verfolgen wir hier nun weiter die Harnsäureausscheidung, so sehen wir zunächst in der allerdings sehr kurzen Periode III den endogenen Harnsäurestickstoffwerth gegenüber der I. Periode etwas höher liegen (statt 0,12 : 0,136 Ü-N), indessen sind das physiologische Breiten.

In der Periode IV wird nun 0,5 g Guaninchlorhydrat verfüttert. Es tritt sofort ein Gichtanfall ein. Die Erhöhung der exogenen Harnsäureausfuhr beginnt am Tage der Verfütterung, erreicht das Maximum am zweiten Tage der Verfütterung, die exogene Harnsäureausscheidung hält im Ganzen 4 Tage an; erst am fünften Tage ist der endogene Harnsäurewerth wieder erreicht. Die exogene Harnsäurestickstoffausscheidung beträgt in den vier Tagen vom 20. bis 23. 1. 0,139 g. Da der Stickstoffgehalt unseres Präparates 32 pCt. betrug, wurden also von den 0,5 g Guaninchlorhydrat (= 0,16 g N) ca. 87 pCt. als Harnsäure wieder ausgeschieden. Also auch hier wieder ein ähnliches Verhalten, wie bei der Verfütterung von Hypoxanthin: verschleppte Harnsäureausscheidung, mit dem Unterschied jedoch, dass ein deutliches Maximum der exogenen Harnsäureausscheidung am zweiten Tage der Verfütterung vorhanden ist; ferner fast totale Ueberführung des Guanins in Harnsäure. Aber auch hier intercurrirt ein Gichtanfall und dass dieser die Curve trübt, ist um so wahrscheinlicher, als die Wiederholung des gleichen Versuches bereits ein ganz anderes Bild ergiebt.

In Periode V wird wiederum 0,5 g Guaninchlorhydrat verfüttert, die Harnsäurewerthe liegen indessen am Tage der Verfütterung und am folgenden Tage noch unter dem endogenen Werth und erst am dritten Tage nach der Verfütterung ergiebt sich ein exogener Harnsäurewerth, der am nächsten Tage sein Maximum erreicht und am fünften Tage nach der Verfütterung wieder abfällt. Dieses eigenthümliche Verhalten der exogenen Harnsäureausscheidung erklärt sich, wenn wir die Zeit betrachten, in die die Verfütterung des Guaninchlorhydrats fiel: es ist die Zeit des sog. II. Depressionsstadiums der Harnsäurecurve, d. h. die Zeit nach dem Anfall, in dem sowohl die endogenen Harnsäurewerthe, wie die exogenen sehr niedrig liegen (Brugsch, Diese Zeitschr. Bd. I).

Wenn wir nun die Grösse der exogenen Harnsäureausscheidung am 29. bis 31. 1. berechnen, so ergiebt sich eine Mehrausscheidung von 0,061 g Ü—N, i. e. von den 0,16 g Stickstoff des verfütterten Guaninchlorhydrats 38,1 pCt., also ein Werth, der erheblich kleiner ist, als der in der IV. Periode und der beweist, dass man im Einzelfall aus der Grösse des exogenen Harnsäurestickstoffes keine allgemeinen Schlüsse ziehen darf.

Wir haben nun in diesem Fall noch 0,35 g Adenin in Periode VI intraoral gegeben. Die exogene Harnsäureausscheidung beginnt einen Tag nach der Verfütterung, erreicht ihr Maximum am folgenden Tage und endigt am dritten Tage nach der Verfütterung. Die Grösse der



exogenen Ausscheidung, den endogenen Werth zu 0,136 g Ü-N angenommen, beträgt in den Tagen vom 2. bis 4. 2. 0,069 g Ü-N. Da 0,35 g Adenin einen Stickstoffgehalt von 0,181 g aufweisen, so sind von dem Adenin rund 38 pCt. als exogene Harnsäure ausgeschieden.

Wir haben nun, um die Frage des Purinbasenumsatzes bei der Gicht weiter zu fördern, eine Reihe von Versuchen durchgeführt, die uns in erster Linie Auskunft geben sollen über die Frage, wie gross die Quote der intermediären Harnsäurezerstörung ist, eine Frage, die sich nur durch einwandsfreie und häufige Beobachtungen an einem Patienten beantworten lässt.

Gichtiker K., 38jähriger Steinmetzpolier; aufgenommen 16. 8. 1910, entlassen 3. 1. 1911. Seit dem Februar 1909 leidet der früher immer gesunde Mann an Reissen. Kein Alkoholismus. Sämmtliche Gelenke machen bei activen und passiven Bewegungen Schmerzen, mit Ausnahme der Fuss- und Hüftgelenke sind die Gelenke verdickt. Herz ohne besonderen Befund. Kein Eiweiss, kein Zucker. Im Blut des seit 15. 9. 1910 purinfrei ernährten Mannes wurde nach 8 Tagen bezw. 2 Monaten Harnsäure gefunden. Der Patient zeigte auf die ihm intravenös gegebene Harnsäure, wie auf das peroral und intramusculär verabreichte Hypoxanthin und Guaninchlorhydrat keine subjectiven Erscheinungen, auch objectiv wurde ein Einfluss auf sein Befinden nicht wahrgenommen.

Tabelle I.

Datum	Urinmenge	Harnsäure im Urin	Durchschnitt der Ü pro die	+ der Ü post inject. in g	in pCt.
21. 9. 1910	900	0,407			
22. 9. 1910	1925	0,410			
23. 9. 1910	1350	0,354			
24. 9. 1910	1625	0,358			
25. 9. 1910	1485	0,415	0,415		
26. 9. 1910	1270	0,387			
27. 9. 1910	1630	0,467			
28. 9. 1910	940	0,453			
29. 9. 1910	1040	0,487			
Am 30. 9. intravenöse Injection von 0,17 g Ü, gelöst in 12 Aq. + 0,33 Piperazin.					
30. 9. 1910	770	0,474		0,059 } 0,172	über 100
1. 10. 1910	970	0,528		0,113	
2. 10. 1910	1245	0,499			
3. 10. 1910	850	0,486			
4. 10. 1910	1000	0,478	0,479		
5. 10. 1910	955	0,491			
6. 10. 1910	1250	0,441			
Am 7. 10. intravenöse Injection, von 0,294 Ü, gelöst in 20 Aq. + 0,6 Piperazin.					
7. 10. 1910	1280	0,563		0,084	
8. 10. 1910	600	0,497		0,018 } 0,171	58,1
9. 10. 1910	910	0,548		0,069	
10. 10. 1910	1125	0,343			
11. 10. 1910	920	0,550			
12. 10. 1910	1100	0,404	0,4556		
13. 10. 1910	810	0,529			
14. 10. 1910	1090	0,452			



Zunächst prüften wir in einer Vorperiode den endogenen Werth, der als Durchschnitt von neun Tagen 0,415 g Harnsäure betrug. Um uns ein Urtheil über die Harnsäureausscheidungsfähigkeit seiner Nieren zu bilden, haben wir dem Patienten in zwei verschiedenen Perioden Harnsäure intravenös injicirt; am 30. 9. 0,17 g Ü, worauf innerhalb zweier Tage 0,172 g Mehrausscheidung i. e. über 100 pCt. gegenüber dem durchschnittlichen Werth der Vorperiode constatirt wurde. Indessen dürfte dieser Werth doch wohl tiefer liegen; es ist zu bedenken, dass die den Harnsäuretagen vorangehenden Tage einen relativ höheren endogenen Harnsäurewerth aufwiesen als der Durchschnittswerth der ganzen Vorperiode betrug. (Berechnet man nämlich nur aus den Tagen vom 27. bis 29. 9. den endogenen Durchschnittswerth = 0,469, so würde die Mehrausscheidung innerhalb zweier Tage nur 0,064 betragen, i. e. 37,6 pCt. der injicirten Harnsäure.)

Die zweite Harnsäureinjection (0,294 Ü) erfolgte am 7. 10. 1910; die Harnsäuremehrausscheidung beträgt innerhalb von drei Tagen 0,171 g Ü = 58,1 pCt. der injicirten Menge. Man darf also von dem untersuchten Gichtiker sagen, dass er der Harnsäure als solcher gegenüber mit einer vom Gesunden nicht allzu abweichenden Ausscheidungsfähigkeit behaftet ist, mit dem Hinzufügen allerdings, dass ihm nicht allzugrosse Harnsäuremengen intravenös zugeführt wurden.

Dieser Gichtiker erhält nun zunächst, um sein Verhalten gegenüber der Nucleinsäure zu prüfen, 8 g Thymonucleinsäure; indessen ist in der Harnsäurecurve überhaupt kein Einfluss der Nucleinsäure auf die exogene Harnsäureausscheidung zu constatiren (der Durchschnitt der Vorperiode beträgt 0,48, der der Nucleinsäureperiode ist genau der gleiche):

Tabelle II.

Datum	Urinmenge	Ü	täglicher Durchschnitt
11. 10. 1910	920	0,55	0,48
12. 10. 1910	1100	0,40	
13. 10. 1910	810	0,53	
14. 10. 1910	1090	0,45	
Am 15. 10. 8 g Thymonucleinsäure p. os.			
15. 10. 1910	920	0,51	0,48
16. 10. 1910	825	0,40	
17. 10. 1910	920	0,52	
18. 10. 1910	1790	0,50	
19. 10. 1910	1135	0,44	0,47
20. 10. 1910	1180	0,50	
21. 10. 1910	890	0.52	
22. 10. 1910	1030	0,31	
23. 10. 1910	980	0,41	
24. 10. 1910	1330	0,63	

Man könnte dieses Verhalten auf mangelnde Resorption der Nucleinsäure im Darmcanal zurückführen, doch wäre ein derartiger Befund nach allen unseren Erfahrungen zum mindesten etwas sehr Merkwürdiges und Unverständliches. Bei der Beurtheilung der gesammten Resultate werden wir noch auf diese Verhältnisse zurückkommen.

Es folgen sodann vier Versuche mit Verfütterung von Hypoxanthin.



Tabelle III.

Datum	Urin-menge	Gesammt-N	Ü-N	Purin-basen-N *)	
25. 10. 1910	990		0,162	0,024	Durchschnitt des Ü-N 0,160
26. 10. 1910	840		0,156	0,023	
27. 10. 1910	1110	7,7	0,132	0,019	
28. 10. 1910	1410		0,193	0,036	
29. 10. 1910	1095		0,137	0,023	
30. 10. 1910	1105		0,156	0,026	
31. 10. 1910	910		0,178	0,032	
1. 11. 1910	770		0,169	0,025	
2. 11. 1910	950	9,2	0,163	0,024	0,25 g Hypoxanthin p. os**), plus Ü-N 0,005 = 4,8 %
3. 11. 1910	775	7,1	0,135	0,021	
4. 11. 1910	1090	9,3	0,187	0,029	
5. 11. 1910	1200	8,9	0,163	0,029	Durchschnitt des Ü-N 0,150
6. 11. 1910	1220	8,7	0,149	0,030	
7. 11. 1910	980		0,149	0,029	
8. 11. 1910	760		0,162	0,024	
9. 11. 1910	820		0,142	0,019	
10. 11. 1910	990	7,5	0,133	0,030	
11. 11. 1910	—	—	—	—	0,5 g Hypoxanthin per os, plus Ü-N 0,126 = 61,2 %
12. 11. 1910	930	10,2	0,258	0,037	
13. 11. 1910	720	6,9	0,135	0,027	
14. 11. 1910	750	8,8	0,183	0,024	
15. 11. 1910	985		0,153	0,019	Durchschnitt des Ü-N 0,161
16. 11. 1910	1010		0,166	0,027	
17. 11. 1910	855		0,142	0,033	
18. 11. 1910	1000		0,165	0,024	
19. 11. 1910	1050		0,169	0,025	
20. 11. 1910	875	8,2	0,170	0,025	
21. 11. 1910	850	8,3	0,158	0,029	0,5 g Hypoxanthin per os, plus Ü-N 0,030 = 14,6 %
22. 11. 1910	450	7,7	0,146	0,027	
23. 11. 1910	710	8,1	0,170	0,026	
24. 11. 1910	1015	8,8	0,200	0,027	
25. 11. 1910	950	6,9	0,155	0,029	Durchschnitt des Ü-N 0,170
26. 11, 1910	1070	8,4	0,189	0,027	
27. 11. 1910	1005	8,8	0,165	0,027	
28. 11. 1910	655	8,5	0,225	0,034	0,5 g Hypoxanthin per os, plus Ü-N 0,141 = 68,5 %
29. 11. 1910	850	9,7	0,232	0,031	
30. 11. 1910	830	8,5	0,176	0,033	
1. 12. 1910	680	9,1	0,188	0,036	
2. 12. 1910	765	9,2	0,163	0,030	Durchschnitt des Ü-N 0,159
3. 12. 1910	745	9,0	0,160	0,020	
4. 12. 1910	1300	9,1	0,174	0,032	
5. 12. 1910	840	8,0	0,145	0,029	
6. 12. 1910	1430	9,6	0,172	0,025	
7. 12. 1910	850	7,7	0,140	0,028	

*) Wir haben den Purinbasenstickstoff nicht in Rechnung gezogen, da die Werthe relativ kleine und die täglichen Schwankungen ungefähr immer die gleichen bleiben.
**) Das Hypoxanthin wurde in allen Versuchen in Piperazin gelöst gegeben.

Die Tabelle bedarf wohl nur weniger begleitender Worte. Es wurden einmal 0,25 g Hypoxanthin, dreimal 0,5 Hypoxanthin per os verabfolgt, immer in Piperazin gelöst. Die im ersten Hypoxanthin-Versuch resultirende exogene Ausscheidung von 4,8 pCt. des verabreichten Hypoxanthinstickstoffs erscheint auffällig niedrig. Beim zweiten Versuch fehlt leider

der erste Tag der Verfütterungsperiode. Wir haben jedoch den zweiten bis vierten Tag in Berechnung gezogen und es ergiebt sich, dass vom eingeführten Hypoxanthinstickstoff 61,2 pCt. ausgeschieden worden sind. Im dritten Versuch resultirt wieder ein niedriger Werth von 14,6 pCt., im vierten Versuch werden 68,5 pCt. des verabreichten Hypoxanthinstickstoffs ausgeschieden.

Vergleicht man diese Werthe untereinander, so ergiebt sich zunächst das Eine, dass die Dauer der exogenen Harnsäureausscheidung nach Hypoxanthinverfütterung drei bis vier Tage beträgt, daher nicht von der beim Gesunden abweicht, und dass die Quote des als Harnsäure ausgeschiedenen Hypoxanthins zwischen 4,8 pCt. und 68,5 pCt. wechselt, also bald sehr tief, bald durchaus wie beim Normalen ist. Es liegt ja die Möglichkeit vor, dass das Hypoxanthin ungleich resorbirt wurde, trotzdem wir es in Piperazin gelöst verabreicht haben. Um nun die Frage der Resorption auszuschalten, wobei allerdings und leider auch der Pfortaderkreislauf ausgeschaltet ist, haben wir dem Patienten am 20. December noch 0,365 g Hypoxanthin, in Piperazin gelöst, intraglutäal injicirt, wobei innerhalb von drei Tagen, also innerhalb der Zeit, in der nach unseren Erfahrungen die exogene Harnsäureausscheidung nach Hypoxanthinverabreichung erfolgt, 41,9 pCt. als exogene Harnsäure zur Ausscheidung gekommen sind.

Tabelle IV.

Datum	Urinmenge	Gesammt-N	Ü-N	Purinbasen-N	
18. 12. 10	1220	7,4	0,137	0,029	Durchschnitt des Ü-N 0,163
19. 12. 10	1150	7,2	0,190	0,033	
20. 12. 10	1480	8,0	0,177	0,042	0,365 g Hypoxanthin intraglutäal, plus Ü-N 0,063 = 41,9 pCt.
21. 12. 10	1230	7,6	0.186	0,040	
22. 12. 10	700	8,0	0,189	0,026	

Das beweist, wenn wir alle Beobachtungen, bei intravenöser Harnsäureeinverleibung, bei intraoraler Hypoxanthinverfütterung, bei intramusculärer Hypoxanthinverabreichung, zusammenfassen und auch den Versuch der Nucleinsäureverfütterung und zwei Guaninversuche, die wir hier noch tabellarisch anführen und die zu keiner exogenen Harnsäureausscheidung geführt haben, noch hinzunehmen, folgendes:

Tabelle V.

Datum	Urinmenge	Gesammt-N	Ü-N	Purinbasen-N	
2. 12. 10	765	9,2	0,163	0,030	Durchschnitt des Ü-N 0,159
3. 12. 10	745	9,0	0,160	0,020	
4. 12. 10	1300	9,1	0,174	0,032	
5. 12. 10	840	8,0	0,145	0,029	
6. 12. 10	1430	9,6	0,172	0,025	
7. 12. 10	850	7,7	0,140	0,028	
8. 12. 10	960	7,4	0,138	0,029	0,5 Guaninchlorhydrat p. os, Durchschnitt des Ü-N 0,158
9. 12. 10	1065	8,1	0,179	0,031	
10. 12. 10	1570	7,6	0,151	0,032	
11. 12. 10	830	7,3	0,163	0,029	



Tabelle V (Fortsetzung).

Datum	Urin-menge	Gesammt-N	Ü-N	Purin-basen-N	
12. 12. 10	1550	7,8	0,154	0,037	Durchschnitt des Ü-N 0,175
13. 12. 10	920	8,2	0,196	—	
14. 12. 10	1665	8,2	0,125	0,022	0,5 Guaninchlorhydrat p. os, Durchschnitt des Ü-N 0,167
15. 12. 10	990	8,9	0,188	0,032	
16. 12. 10	1330	8,0	0,172	0,036	
17. 12. 10	1340	8,1	0,182	0,030	
18. 12. 10	1220	7,4	0,137	0,029	Durchschnitt des Ü-N 0,163
19. 12. 10	1150	7,2	0,190	0,033	

Der Gichtiker K. besitzt für die in nicht zu grosser Menge als solche eingeführte Harnsäure eine relativ gute Ausscheidungsfähigkeit; das Hypoxanthin als solches wird nicht verlangsamt als exogene Harnsäure ausgeschieden, die Ausscheidungsquote ist gegenüber dem Gesunden im Allgemeinen nicht wesentlich verringert; im Gegensatz steht dazu die Ausscheidung der höherstehenden Purinbasen und der Nucleinsäure. Mit anderen Worten: nicht die Harnsäureausscheidung als solche ist in erster Linie gestört, noch auch die Umbildung des Oxypurins in die Harnsäure, sondern der Abbau der freien Aminopurine bezw. der in der Nucleinsäure enthaltenen. Fragen wir uns nun, was aus dem Teil des Hypoxanthins wird, der nicht als Harnsäure zur Ausscheidung gekommen ist, so kommt man, will man nicht die Annahme machen, dass der Rest als Harnsäure im Körper verblieben ist, wozu bei der besseren Ausscheidungsfähigkeit für die Harnsäure gegenüber dem Hypoxanthin im vorliegenden Fall kein Grund vorhanden ist, zu dem Schluss, dass der Rest zerstört sei, was naturgemäss über die Harnsäure geschieht, oder aber dass er zu synthetischem Aufbau verwandt wird, was unwahrscheinlicher ist nach all' den vorliegenden Kenntnissen über den fermentativen Purinstoffwechsel.

Wir haben dann noch einen Versuch an einem anderen Gichtiker durchgeführt, aus dem wir erfahren, dass auch hier die intravenöse Zufuhr von Hypoxanthin zu einer exogenen Harnsäureausscheidung von 45,2 pCt. des injicirten Hypoxanthinstickstoffs führt: es gilt hier das Gleiche wie vom obigen Fall.

Gichtiker R., 39jähr. Lackirer, aufgenommen 22. 4. 11, entlassen 22. 5. 11. 1891 zum ersten Mal Bleiintoxication. Mässiger Alkoholgenuss. Beginn der Gichterkrankung 1899. Bei der Aufnahme linkes Grosszehengelenk erkrankt. Blutdruck erhöht. Arterien stark rigide. Albumen fehlt, ebenso Zucker. Im Blut des purinfrei ernährten Mannes Harnsäure (in 100 ccm Blut 0,0033). Auf die intravenöse Hypoxanthininjection hin weder subjective noch objective Reaction.

Tabelle VI.

Datum	Urin-menge	Gesammt-N	Ü-N	Purin-basen-N	
1. 5. 11	1600	9,1	0,202	0,043	
2. 5. 11	1380	9,0	0,203	0,047	
3. 5. 11	2070	8,6	0,165	0,042	
4. 5. 11	1420	8,2	0,189	0,023	



Tabelle VI (Fortsetzung).

Datum	Urin-menge	Gesammt-N	Ü-N	Purin-basen-N	
5. 5. 11	—	—	—	—	Gichtanfall
6. 5. 11	1770	5,5	0,123	0,014	
7. 5. 11	2080	8,6	0,095	0,029	
8. 5. 11	1470	8,4	0,178	0,031	
9. 5. 11	1690	10,1	0,242	0,050	
10. 5. 11	1860	7,1	0,163	0,031	
11. 5. 11	1610	8,2	0,198	0,028	Durchschnitt des Ü-N 0,189
12. 5. 11	1540	9,1	0,200	0,015	
13. 5. 11	1420	8,7	0,183	0,022	
14. 5. 11	2120	9,3	0,183	0,019	
15. 5. 11	1900	8,9	0,181	0,031	
16. 5. 11	1900	9,1	0,270	0,008	0,5 g Hypoxanthin intravenös, gelöst in Piperazin, plus Ü-N 0,093 = 45,2 pCt.
17. 5. 11	1740	9,3	0,201	0,015	
18. 5. 11	2960	9,2	0,189	0,033	Durchschnitt des Ü-N 0,182
19. 5. 11	1440	9,2	0,173	0,024	
20. 5. 11	2420	9,9	0,183	0,047	
21. 5. 11	2320	10,1	0,183	0.042	

Wir können daher zusammenfassend sagen: Beim Gesunden oder Rheumatiker (nicht Gichtiker) wird vom eingeführten Hypoxanthin ca. 20 bis 80 pCt. als Harnsäure ausgeschieden. Verantwortlich für die Verschiedenheiten der Ausscheidung ist vielleicht eine ungleiche Resorption des Hypoxanthins.

Beim Gichtiker erscheint die Ausscheidung des Hypoxanthins nicht wesentlich verlangsamt, die Ausscheidungsquote ist durchaus nicht immer kleiner; es erfolgt also der Umbau des Hypoxanthins in die Harnsäure der Zeit und der Menge nach in normaler Weise.

Für die Umsetzungsverhältnisse des Hypoxanthins in die Harnsäure und deren Ausscheidungsverhältnisse ist also bei der Gicht keine renale Retention verantwortlich zu machen (Versuche mit peroraler, intramusculärer, intravenöser Hypoxanthineinverleibung). Es wird durch diese Versuche gleichzeitig eine intermediäre Harnsäurezerstörung wahrscheinlich gemacht. Je weiter die verfütterten Purinbasen über der Harnsäure stehen, bezw. je gebundener sie sind, desto stärker tritt die Störung der Harnsäureumbildung und vielleicht der intermediären Harnsäurezerstörung hervor, wobei es allerdings nicht ausgeschlossen ist, dass der Abbau der Nucleinsäure andere Wege (über die Nucleotide) einschlägt als die bekannten, besonders aber bei der Gicht. Diese Frage wird uns weiter beschäftigen.

XXI.

Aus der II. medicinischen Klinik der Universität Berlin (Director: Geheimrath Prof. Dr. Kraus).

Untersuchungen über die Entstehung des Oedems.

Von

Ludwig Pincussohn.

Seit einer Reihe von Jahren bildet die Oedemfrage das Object von Untersuchungen. Ohne auf die reichhaltige Literatur an dieser Stelle vorläufig einzugehen, mögen nur die Arbeiten von J. Loeb (1) erwähnt werden, der zuerst versuchte, die Frage auf physikalisch-chemische Kräfte zurückzuführen. Er untersuchte die Wasseraufnahme von Froschmuskeln in einer physiologischen Kochsalzlösung, der bestimmte Mengen verschiedener Säuren und Alkalien zugefügt waren.

Im vorigen Jahre hat Martin H. Fischer (2) versucht, kritisch und experimentell das Oedem auf Säurewirkungen zurückzuführen. Die Ursache des Oedems liegt nach seinen Ausführungen in den Geweben. Ein Analogon zu dem Verhalten des Gewebes, der protoplasmatischen Substanz, bilden andere Körper colloidaler Natur. Als Prototyp solcher Stoffe ist die Gelatine zu betrachten, über deren Verhalten in physikalisch-chemischer Beziehung, besonders durch Wo. Ostwald und Pauli und seine Schüler, eine Reihe von Untersuchungen vorliegen. Durch Zusatz von Säuren wird die Quellung von Gelatinewürfeln erhöht und zwar in der Reihenfolge: Chlorid > Bromid > Nitrat > Sulfocyanat > Jodid > Acetat > Sulfat; Phosphat (?) > Tartrat; Citrat. Eine ganz ähnliche Reihe, wie diese von Ostwald angegebene, verificirte Fischer bei der Quellung von getrocknetem Fibrin.

Loeb liess, wie schon erwähnt, Säuren auf den ausgeschnittenen Gastrocnemius des Frosches wirken. Seine Resultate beziehen sich auf $^1/_{100}$ Normalsäurelösungen in physiologischer Kochsalzlösung, in welchen die Muskeln eine Stunde belassen wurden. Die Reihe, welche er dabei erhielt, war die folgende: Salpetersäure > Salzsäure > Schwefelsäure > Ameisensäure > Essigsäure > Trichloressigsäure > Milchsäure > Valeriansäure > Mandelsäure > Oxalsäure > Bernsteinsäure > Apfelsäure > Rechtsweinsteinsäure > Traubensäure. Diese Reihe entspricht der eben genannten nicht, ebenso wenig entspricht sie dem Dissociationsgrad der Säuren. Loeb meint, dass die kräftigere Wirkung der wenig dissociirten Säuren, als ihrem Dissociationsgrad entspricht, vielleicht daher käme, dass, wie Höber ausführt, die freien H-Ionen der Lösung an der

Oberfläche gefällt werden, während die undissociirten Moleküle in den Muskel diffundiren, sich hier dissociiren und chemisch wirken. Da nun der Partialdruck der undissociirten Moleküle relativ um so grösser ist, je geringer der Dissociationsgrad der betreffenden Säure, und da die physiologischen Wirkungen der Säure sich im Innern der Zellen abspielen, so kann es leicht kommen, dass die weniger dissociirten Säuren eine stärkere Wirkung haben, als man ihrem Dissociationsgrad nach erwarten sollte.

Ich habe nun zunächst mit einer Reihe von Säuren die Gelatinequellungsversuche wiederholt. Ich verwendete dazu reinste Gelatine verschiedener Handelssorten, die ich weiter nicht reinigte. Die Gelatine enthält demnach noch gewisse Mengen von Salzen. Wenn auch durch eine Reinigung der Gelatine die Resultate in mancher Beziehung einwandsfreier werden, so ist bei dem ziemlich langwierigen Process der Reinigung durch Dialyse eine chemische Veränderung des recht labilen Körpers nicht ganz ausgeschlossen; andererseits enthalten auch die thierischen Gewebe, als deren Analogon Gelatine angewandt wird, stets Salze in nicht unerheblichen Mengen. Durch Erwärmen auf ca. 40° wurden 30 proc. Gelatinelösungen in Wasser hergestellt, die Lösung in geeignete Gefässe ausgegossen, und nach oberflächlichem Trocknen in Würfel ungefähr gleicher Grösse zertheilt. Diese wurden für die einzelnen Versuche mehr oder weniger bei 35–40° im Faust'schen Apparat im Luftstrom getrocknet, und dann in gleiche Mengen der zu untersuchenden $^1/_{10}$-Normalsäurelösungen hereingethan. Nach Unterbrechung des Versuches würden die Stücke herausgenommen, vorsichtig mit Fliesspapier abgetrocknet und zur Wägung gebracht. Aus einer grösseren Reihe von Versuchen wurde die Quellung der Gelatinewürfel durch die untersuchten Säuren in folgender Reihenfolge beeinflusst: Chloressigsäure > Phosphorsäure > Oxalsäure > Milchsäure > Salzsäure > Trichloressigsäure > Ameisensäure > Salpetersäure > Mandelsäure > Weinsäure > Apfelsäure > Jodwasserstoffsäure > Citronensäure > Schwefelsäure > Essigsäure > Isovaleriansäure > Bernsteinsäure. Ueberraschend gegenüber den Versuchen anderer Beobachter ist die quellungssteigernde Wirkung der Phosphorsäure und Oxalsäure. Möglicher Weise ist diese Quellungsvermehrung zum Theil nur eine scheinbare und durch die Bildung schwer löslicher Salze von hohem Gewicht bedingt. Weitere Untersuchungen sollen darüber Auskunft geben.

Die Säuren werden von den Gelatinewürfeln nicht gleichmässig absorbirt. Am stärksten absorbirt wird Phosphorsäure und Oxalsäure, möglicher Weise dadurch, dass in Folge fortwährender Bildung unlöslicher Salze sich ein neues Gleichgewicht herstellt, und dementsprechend immer neue Mengen der Säuren in die Gelatine hineindiffundiren. Dieser Vorgang hat biologische Bedeutung. Im Uebrigen ist die Reihe der Absorption der verschiedenen Säuren: Phosphorsäure > Oxalsäure > Chloressigsäure > Trichloressigsäure > Ameisensäure > Salpetersäure > Weinsäure > Citronensäure > Schwefelsäure > Mandelsäure > Salzsäure, Apfelsäure, Jodwasserstoffsäure, Bernsteinsäure > Essigsäure > Milchsäure > Isovaleriansäure, der zuerst genannten Reihe ziemlich ähnlich.



Eine dritte Serie von Versuchen betraf die Diffusion von Säuren in Gelatineröhrchen, die zu etwas anderen Resultaten führte. Zur Anstellung dieser Versuche verwandte ich eine Methode, die ich schon früher (3) für coagulirtes Eiereiweiss zur Bestimmung der Salzsäure im Magensaft angegeben habe. Eine 30 proc. Gelatinelösung wurde mit Aethylroth (dieser Indicator erwies sich am geeignetsten von den untersuchten Farbstoffen) gefärbt, noch warm in nicht zu enge Capillarröhrchen aufgesaugt und in diesen erkalten gelassen, wobei darauf zu achten ist, dass die Gelatine die Röhren vollständig ausfüllt. Diese wurden in Theile geschnitten und in die betreffenden Säurelösungen so, dass die Flüssigkeit nur an der einen Seite hereindiffundiren konnte, hereingebracht. Die auf diese Weise erhaltene Reihe der Säuren: Salzsäure, Salpetersäure > Jodwasserstoffsäure > Schwefelsäure > Trichloressigsäure > Oxalsäure > Chloressigsäure > Ameisensäure > Phosphorsäure, Milchsäure > Mandelsäure > Weinsäure > Apfelsäure > Essigsäure > Bernsteinsäure > Citronensäure > Isovaleriansäure geht mit dem Dissociationsgrad wenigstens in groben Umrissen parallel.

Durch die hier untersuchten Factoren finden die Quellungen von Gelatine in den verschiedenen Säuren noch keine einwandsfreie Erklärung. Es müssen demnach noch andere Verhältnisse mitsprechen, welche einen Einfluss auf die genannten Erscheinungen ausüben. J. Traube hat in einer grossen Reihe von Arbeiten die Wichtigkeit der Oberflächenspannung für biologische Processe betont. Er will, dass für eine grosse Reihe von Processen, für alle Erscheinungen der Osmose ausser dem Capacitätsfactor, der Zahl der Theilchen, noch ein Intensitätsfactor, welcher die Anziehung zwischen Lösungsmittel und Gelöstem misst, der Haftdruck, die Haftintensität des Stoffes, in Frage kommt. Traube (4) hat angegeben, dass die Oberflächenspannung colloidaler Milieux durch verschiedene Stoffe, unter anderem durch Säuren, in ganz typischer Weise beeinflusst wird. Ich prüfte eine nach den Angaben von Traube hergestellte 0,2 proc. Lösung eines hochcolloidalen Farbstoffes, des Nachtblaus, in ihrer Beeinflussung durch die zu den oben genannten Versuchen benutzten Säuren, indem zu 5—10 ccm der colloidalen Nachtblaulösung 0,5—1 ccm der betreffenden $^{1}/_{10}$-Normalsäurelösung zugefügt, und die Tropfenzahl der so erhaltenen Gemische, andererseits die Tropfenzahl der Farbstofflösung mit der entsprechenden Menge Wasser in dem von Traube angegebenen Stalagmometer verglichen wurde. Die so gewonnene Reihe war die folgende: Jodwasserstoffsäure < Salpetersäure, Trichloressigsäure < Salzsäure < Phosphorsäure < Essigsäure < Milchsäure; Bernsteinsäure < Ameisensäure < Weinsäure < Oxalsäure < Apfelsäure < Isovaleriansäure < Citronensäure < Chloressigsäure, Schwefelsäure < Mandelsäure.

Ganz anders gestaltete sich die Wirkung der Säurezugabe auf die Oberflächenspannung einer 0,5 proc. Lösung von Gelatine. Hier war die Reihe: Phosphorsäure < Salzsäure < Salpetersäure < Chloressigsäure < Ameisensäure, Apfelsäure < Oxalsäure < Milchsäure < Weinsäure < Essigsäure < Bernsteinsäure < Mandelsäure < Schwefelsäure < Jodwasserstoffsäure < Trichloressigsäure? < Isovaleriansäure.



Ohne hier auf Näheres einzugehen, was nach weiterer Prüfung der Frage später geschehen soll, sei nur auf das Verhalten der Jodwasserstoffsäure aufmerksam gemacht, das sich vielleicht durch eine chemische Bindung des Jods an das Eiweiss erklären lässt. Andererseits lässt sich aus der starken, erniedrigenden Beeinflussung der Oberflächenspannung durch Schwefelsäure vielleicht die Stellung dieser Säure bei der Gelatinequellung, die ihrem Dissociationsgrad gar nicht entspricht, erklären. Auch eine Reihe organischer Säuren lassen sich nach ihrem Verhalten gegen die Oberflächenspannung leichter in das System einreihen. Im Ganzen scheint es, dass die Quellung der Gelatine der Effect einer Anzahl von Factoren ist, die wir augenblicklich noch nicht genau definiren bezw. zur Erklärung heranziehen können.

Um den Einfluss der Oberflächenspannung weiter zu studiren, habe ich folgenden Versuch angestellt:

Galle erniedrigt die Oberflächenspannung stark. Nach der von Traube aufgestellten Theorie geht, wenn zwei Lösungen verschiedener Oberflächenspannung durch eine Membran getrennt sind, der Flüssigkeitsstrom von dem Ort niedriger Oberflächenspannung zu dem höherer Oberflächenspannung. Ich stellte auf die oben geschilderte Weise Gelatinewürfel her, indem ich als Lösungsmittel der Gelatine statt Wasser Galle bezw. eine Mischung gleicher Theile Galle und Wasser benutzte. Diese Würfel that ich zu gleicher Zeit mit den auf gewöhnliche Weise hergestellten Controlwürfeln in eine $^1/_{10}$ Normal - Salpetersäure und stellte nach bestimmter Zeit die Quellung fest.

Gelatinewürfel, hergestellt mit	in $^n/_{10}$ Salpetersäure			in Wasser
	Verhältniss End- zu Anfangsgewicht			
	nach 1 Std.	nach $1^2/_3$ Std.	nach $2^1/_2$ Std.	nach 1 Std.
Wasser	3,37	3,95	4,7	2,59
Mischung 1 Theil Wasser zu 1 Theil Galle . . .	2,88	2,83	3,5	3,17
Galle	2,10	2,40	2,80	3,17

Aus dieser Tabelle ergiebt sich eine bedeutend verminderte Quellung in den mit Galle hergestellten Würfeln. Anders ist es beim Wasser, das in die mit Galle hergestellten Würfel in reichlicherer Menge eindringt, als in die Controlwürfel.

In seiner geistreichen Monographie reclamirt Fischer die Wirkung der Säuren als einziges Agens für die Entstehung des Oedems. Seine Untersuchungen beziehen sich in der Hauptsache auf den Muskel und einzelne Zellen. Für diese ist das Entstehen einer Quellung durch Säuren auch ohne Weiteres zuzugeben. Fischer verallgemeinert nun und nimmt für das Oedem sämmtlicher Organe eine Säurewirkung an, ohne dafür experimentelle Beweise beizubringen. Er fusst z. B., um das Oedem der Leber, der Niere und der Milz zu erklären, auf Angaben von Hamburger (5), der isolirte Zellen dieser Organe, die er durch langdauerndes Schütteln von Gewebebrei erhielt, auf ihre Beeinflussung durch Kohlensäure und Schwefelsäure prüfte, und bei Nieren eine geringe, bei Leber

und Milz eine grössere Volumenzunahme constatiren konnte. Marchand (6) hat kürzlich die allgemeinen Deductionen von Fischer angegriffen. Das Oedem beruhe nicht auf einer Wasseranziehung und Quellung der Gewebezellen. Die Flüssigkeitsansammlung findet sich nicht im Protoplasma selbst, sondern in den Lymphspalten. Nach den eben genannten Untersuchungen von Hamburger können auch die thierischen Zellen quellen, wie es ja für pflanzliche Zellen schon lange bekannt ist. Beim Oedem liegt, wie Marchand ausführt, die primäre Flüssigkeitsansammlung jedenfalls nicht in den Geweben selbst, sondern zunächst in den Gewebsspalten. Möglicher Weise kann dann eine Quellung der Gewebe selbst eintreten. Die oben genannten Hamburger'schen Versuche sind demnach für die Oedemfrage nicht entscheidend.

In einer Reihe von Versuchen konnte ich nun zeigen, dass die von Fischer aufgestellte Hypothese, dass alle Gewebe in Säuren mehr quellen, als in Wasser, nicht den Thatsachen entspricht. Die Gewebe verhalten sich in dieser Beziehung durchaus verschieden. Muskel quillt, wie schon Loeb nachgewiesen hat, und wie ich bestätigen kann, in allen Säuren mehr als in Wasser. Eine Steigerung der Quellung gilt für die meisten Säuren auch beim Knorpel. Niere, Milz, Leber, Lunge quellen in Wasser in der Regel mehr als in Säuren.

Nachfolgend einige Versuche über die Wirkung einiger Säuren auf die Organe eines Hundes und eines Meerschweinchens. Diese wurden dem Thiere 1—2 Stunden nach dem Tode entnommen, von dem anhaftenden Blute befreit, in Würfel geschnitten, oberflächlich mit Filtrirpapier abgetupft, gewogen, in $^1/_{20}$n-Säure eingebracht, nach 20 Stunden herausgenommen, wieder sorgfältig abgetupft und gewogen. Die durch die Säuren erzeugte Quellung ordnet sich in folgender Weise:

Hund.

Leber: Milchsäure > Wasser > Phosphorsäure > Valeriansäure > Jodwasserstoffsäure > Schwefelsäure.

Lunge: Wasser > Phosphorsäure > Jodwasserstoffsäure > Valeriansäure > Milchsäure > Schwefelsäure.

Niere: Wasser > Phosphorsäure > Milchsäure > Valeriansäure > Jodwasserstoffsäure > Schwefelsäure.

Beinmuskel: Phosphorsäure > Milchsäure > Jodwasserstoffsäure > Valeriansäure > Wasser > Schwefelsäure.

Herzmuskel: Jodwasserstoffsäure > Phosphorsäure > Milchsäure > Isovaleriansäure > Schwefelsäure > Wasser.

Milz: Wasser > Phosphorsäure > Jodwasserstoffsäure > Milchsäure > Schwefelsäure > Valeriansäure.

Meerschweinchen.

Leber: Wasser > Phosphorsäure > Milchsäure > Jodwasserstoffsäure > Schwefelsäure > Essigsäure.

Lunge: Wasser > Milchsäure > Jodwasserstoffsäure > Phosphorsäure > Essigsäure > Schwefelsäure.

Niere: Wasser > Phosphorsäure > Milchsäure > Essigsäure > Jodwasserstoffsäure > Schwefelsäure.

Beinmuskel: Milchsäure > Phosphorsäure > Jodwasserstoffsäure > Schwefelsäure > Essigsäure > Wasser.



Rectusmusculatur: Milchsäure > Phosphorsäure > Jodwasserstoffsäure > Essigsäure > Schwefelsäure > Wasser.

Die folgenden Tabellen geben mit einer grösseren Anzahl von Säuren einige Versuche in erweiterter Form.

Tabelle I.

Getrockneter Knorpel von der Rippe eines Kalbes. $^1/_{20}$-Normalsäuren.

Säuren	Anfangsgewicht	Gewicht nach 22 Std.	Verhältniss End- zu Anfangsgewicht
Salzsäure	0,704	1,492	2,12
Jodwasserstoff	0,726	1,618	2,23
Salpetersäure	0,943	1,764	1,87
Schwefelsäure	0,589	1,250	2,14
Phosphorsäure	0,583	1,298	2,23
Ameisensäure	0,725	1,405	1,92
Essigsäure	0,804	1,441	1,79
Chloressigsäure	0,802	1,693	2,11
Trichloressigsäure	0,604	1,169	1,94
Milchsäure	0,712	1,368	1,92
Mandelsäure	0,967	1,859	1,92
Citronensäure	0,451	0,992	2,20
Oxalsäure	0,960	1,939	2,02
Weinsäure	0,446	0,989	2,20
Wasser	0,748	1,569	2,09
Bernsteinsäure	0,582	1,138	1,96
Apfelsäure	0,562	1,232	2,19
Valeriansäure	0,898	1,578	1,75

Tabelle II.

Getrockneter Knorpel von der Rippe eines Kalbes. $^1/_{20}$-Normalsäuren.

Säuren	Anfangsgewicht	Gewicht nach 22 Std.	Verhältniss End- zu Anfangsgewicht
Salzsäure	0,530	1,271	2,39
Jodwasserstoff	0,424	0,977	2,30
Salpetersäure	0,525	1,238	2,36
Schwefelsäure	0,538	1,181	2,19
Phosphorsäure	0,518	1,377	2,66
Ameisensäure	0,582	1,251	2,15
Essigsäure	0,455	0,967	2,12
Chloressigsäure	0,447	1,346	3,01
Trichloressigsäure	0,388	0,902	2,35
Milchsäure	0,610	1,550	2,54
Citronensäure	0,623	1,461	2,35
Oxalsäure	0,779	1,761	2,26
Weinsäure	0,532	1,426	2,68
Wasser	0,353	0,835	2,37
Bernsteinsäure	0,805	1,465	1,82
Apfelsäure	0,509	1,164	2,25
Valeriansäure	0,561	0,955	1,70
Mandelsäure	0,562	1,239	2,20

Eine Ordnung der Säuren gestatten die Versuche noch nicht: es scheint, dass individuelle Unterschiede, vielleicht auch die Grössen der untersuchten Stücke eine Rolle spielen. Aus beiden Reihen ergiebt sich jedoch mit Sicherheit, dass eine Gewichtszunahme durch Säuren gegenüber Wasser nur in einer Anzahl der Fälle statthat.



Tabelle III.

Gesunde Organe eines Meerschweinchens, welche dem 20 Stunden vorher getödteten, im Eisschrank aufbewahrten Thiere entnommen, in ungefähr gleiche Würfel getheilt und sofort in die Lösungen eingebracht wurden. Säuren $^1/_{20}$ normal.

I. Rectusmusculatur.

Säuren	Anfangsgewicht	Gewicht nach 22 Std.	Verhältniss End- zu Anfangsgewicht
Salzsäure	0,230	0,424	1,84
Jodwasserstoff	0,198	0,401	2,03
Salpetersäure	0,266	0,629	2,37
Schwefelsäure	0,151	0,252	1,66
Ameisensäure	0,195	0,434	2,23
Essigsäure	0,131	0,198	1,51
Chloressigsäure	0,192	0,661	3,44
Milchsäure	0,202	0,452	2,24
Mandelsäure	0,147	0,501	3,41
Citronensäure	0,169	0,494	2,92
Oxalsäure	0,200	0,544	2,72
Weinsäure	0,169	0,500	2,96
Wasser	0,226	0,302	1,33

II. Niere.

Säuren	Anfangsgewicht	Gewicht nach 22 Std.	Verhältniss End- zu Anfangsgewicht
Salzsäure	0,513	0,710	1,38
Jodwasserstoff	0,620	0,685	1,10
Salpetersäure	0,435	0,572	1,31
Schwefelsäure	0,420	0,500	1,19
Phosphorsäure	0,427	0,557	1,31
Ameisensäure	0,462	0,605	1,31
Essigsäure	0,380	0,479	1,26
Chloressigsäure	0,510	0,634	1,24
Trichloressigsäure	0,432	0,501	1,16
Milchsäure	0,534	0,615	1,15
Mandelsäure	0,446	0,552	1,24
Citronensäure	0,459	0,603	1,31
Oxalsäure	0,489	0,599	1,22
Weinsäure	0,568	0,700	1,23
Wasser	0,563	0,896	1,59

Tabelle III.

Lunge eines gesunden Kaninchens, dem frisch getöteten Thiere entnommen, in Würfel geschnitten und oberflächlich im Luftstrom ohne Wärme getrocknet.

Säuren	Anfangsgewicht	Gewicht nach 20 Std.	Verhältniss End- zu Anfangsgewicht
Jodwasserstoff	0,153	0,201	1,31
Salpetersäure	0,116	0,184	1,59
Schwefelsäure	0,172	0,242	1,41
Phosphorsäure	0,114	0,201	1,76
Ameisensäure	0,092	0,163	1,77
Essigsäure	0,089	0,211	2,37
Chloressigsäure	0,114	0,291	2,55
Trichloressigsäure	0,141	0,175	1,24
Milchsäure	0,098	0,231	2,36
Mandelsäure	0,122	0,231	1,89
Citronensäure	0,066	0,164	2,48
Oxalsäure	0,101	0,205	2,03
Weinsäure	0,050	0,161	3,22?
Wasser	0,060	0,171	2,85

Tabelle IV.

Niere eines vor 4 Stunden geschlachteten Pferdes, in Würfel geschnitten und oberflächlich im Luftstrom getrocknet.

I. Nierenrinde.

Säuren	Anfangsgewicht	Gewicht nach 20 Std.	Verhältniss End- zu Anfangsgewicht
Salzsäure	0,890	1,365	1,53
Jodwasserstoff	0,542	0,801	1,48
Salpetersäure	0,581	0,899	1,54
Schwefelsäure	0,629	0,900	1.43
Phosphorsäure	0,610	1,023	1,67
Ameisensäure	0.895	1,363	1,52
Essigsäure	0,759	1,222	1,61
Chloressigsäure	0,779	1,202	1,54
Trichloressigsäure	0,824	1,087	1,32
Milchsäure	0,804	1,262	1,57
Mandelsäure	0,868	1,290	1,48
Citronensäure	0,868	1,362	1,57
Oxalsäure	0,791	1,104	1,39
Weinsäure	0,935	1,410	1,51
Wasser	0,762	1,516	1,99

II. Nierenmark.

Säuren	Anfangsgewicht	Gewicht nach 20 Std.	Verhältniss End- zu Anfangsgewicht
Salzsäure	0,534	0,834	1,56
Jodwasserstoff	0,659	0,799	1,21
Salpetersäure	0,670	0,862	1,29
Schwefelsäure	0,622	0,879	1,41
Phosphorsäure	0,821	1,141	1,39
Ameisensäure	0,628	0,877	1,39
Essigsäure	0,782	0,989	1,26
Chloressigsäure	0,632	0,901	1,41
Trichloressigsäure	0.749	0,924	1,23
Milchsäure	0,675	0,950	1,41
Mandelsäure	0,508	0,674	1,33
Citronensäure	0,861	1,085	1,26
Oxalsäure	0,582	0,811	1,39
Weinsäure	0,683	1,017	1,64
Wasser	0,895	1,312	1,47

Tabelle V.

Rinderniere eines vor 20 Stunden geschlachteten Thieres, während dieser Zeit im Eisschrank aufbewahrt. Würfel, die während 20 Stunden in die gleiche Menge (5 ccm) von $^{n}/_{20}$ Säuren eingelegt waren.
Verhältniss des End- zum Anfangsgewicht.

Säuren	Nierenrinde	Nierenmark
Salzsäure	1,51	1,13
Jodwasserstoffsäure	1,18	0,97
Salpetersäure	1,12	1,06
Schwefelsäure	1,03	1,09
Phosphorsäure	1,49	0,96
Ameisensäure	1,35	1,02
Essigsäure	1,29	0,93
Chloressigsäure	1,46	0,94
Trichloressigsäure	1,24	0,92
Milchsäure	1,39	1,05
Mandelsäure	1,22	?
Citronensäure	1,29	0,96
Oxalsäure	1,29	1,04
Weinsäure	1,25	1,02
Wasser	1,68	1,09





Es folgt aus den Tabellen, dass der Knorpel ebenfalls in einer grossen Zahl von Säuren mehr quillt als in Wasser, sich also der Musculatur am ähnlichsten verhält. Niere und Lunge von Meerschwein und Kaninchen quellen in Wasser mehr als in den untersuchten 1/20 n-Säuren. Um zu prüfen, ob zwischen Mark und Rinde der Niere ein Unterschied im Quellungsvermögen besteht, wurden beide Theile sowohl vom Rind als vom Pferd untersucht. In allen Fällen war die Quellung im Wasser, wenn man von der Salzsäure absieht, die höchste. Zudem zeigte die Nierenrinde ein stärkeres Quellungsvermögen als das Rindenmark, was besonders deutlich bei der Rinderniere in die Erscheinung tritt.

Eine kritische Discussion der Ergebnisse möchte ich mir aufsparen, bis weitere Ergebnisse vorliegen. Jedenfalls glaube ich aus meinen bisherigen Versuchen Folgendes schliessen zu können:

1. Die Quellung der Gelatine und der Gewebe ist von einer Reihe von Factoren abhängig, unter Anderem von der Menge der hereindiffundirten Säure und von der Oberflächenspannung, sowohl des betreffenden Eiweisskörpers als auch der ihn umgebenden Flüssigkeit.

2. Durch Einwirkung von Säuren wird die Quellung von Gelatinewürfeln, Muskel und, durch manche Säuren, von Knorpel gegenüber der durch destillirtes Wasser bewirkten erhöht; die von Leber, Niere, Milz und Lunge dagegen in der Regel erniedrigt. Es bestehen zwischen den einzelnen Organen graduelle Unterschiede. Nierenrinde quillt stärker in Säuren und Wasser als Nierenmark.

Literatur.

1) Jacques Loeb, Physiologische Ionenwirkungen. Pflüger's Arch. Bd. 69. S. 1; Bd. 71. S. 457.
2) Martin H. Fischer, Das Oedem. Dresden 1910.
3) Brugsch und Schittenhelm, Lehrbuch klinischer Untersuchungsmethoden. Berlin-Wien 1908. S. 349.
4) J. Traube, Die Theorie des Haftdrucks. Pflüger's Arch. Bd. 140. S. 109. (Da auch die frühere Literatur.)
5) H. J. Hamburger, Osmotischer Druck und Ionenlehre in den medicinischen Wissenschaften. Bd. 3. S. 50—54.
6) Marchand, Das Oedem im Lichte der Colloidchemie. Centralbl. f. normale und pathologische Anatomie. Bd. 22. H. 14. 1911.



XXII.

Aus dem Institut für allgemeine und experimentelle Pathologie der deutschen Universität in Prag.

Experimentelle Untersuchungen über das Verhalten des Venenpulses bei Herzalternans.

Von

Priv.-Doc. Dr. **J. Rihl,**

Assistent des Instituts.

(Hierzu Tafel IX—XI.)

Einleitung.

Schon als ich im Jahre 1909 meine Mittheilung „Ueber das Verhalten des Venenpulses unter normalen und pathologischen Bedingungen[1])“ veröffentlichte, verfügten wir im Institut über zahlreiche experimentelle Befunde, welche das Verhalten des Venenpulses bei Herzalternans betrafen.

Ich beschränkte mich jedoch in der eben citirten Mittheilung darauf, nur einige wenige von diesen Befunden, die für die Genese und die Grössenverhältnisse der einzelnen Wellen des Venenpulses von Belang sind, zu besprechen; die ausführliche Darstellung unserer gesammten Erfahrungen über das Verhalten des Venenpulses bei Herzalternans sollten einer späteren Abhandlung vorbehalten bleiben.

Der Zeitpunkt für die Veröffentlichung dieser Abhandlung scheint nunmehr gekommen, nachdem durch die ausführliche Mittheilung H. E. Hering's[2]) über die experimentell beobachtete partielle Actionsschwäche bei Herzalternans, auf welche sich seine Anschauungen über das Wesen dieser Herzunregelmässigkeit stützen, die Grundlage für das Verständniss einer Anzahl früher in keiner befriedigenden Weise zu deutender Erscheinungen im Verhalten des Venenpulses beim Herzalternans geschaffen wurde.

Methodik.

Die der vorliegenden Darstellung zu Grunde liegenden Befunde wurden theils am isolirten, künstlich durchströmten, theils am natürlich durchströmten Herzen gewonnen.

Am isolirten, mit Ringer'scher Flüssigkeit durchströmten Herzen tritt ein Herzalternans ohne jedes besondere Zuthun so häufig auf, dass

1) Diese Zeitschr. Bd. 5. 1909.

2) Ueber ungleichsinnige Betheiligung der Kammern des Säugethierherzens beim Kammeralternans. Diese Zeitschr. Bd. 10. 1911.



es für die Zwecke der vorliegenden Untersuchung nicht nöthig war, ihn erst eigens hervorzurufen.

Am natürlich durchströmten Herzen wurde zur Erzeugung eines Herzalternans glyoxylsaures Natron verwendet, doch haben wir an diesen Herzen den Venenpuls auch bei gelegentlich auftretenden Alternantes anderer Provenienz studirt.

Am isolirten, künstlich durchströmten Herzen wurde der Venenpuls mit der Wassermanometer-Methode verzeichnet, wie dies H. E. Hering[1]) in seiner im Jahre 1904 erschienenen Mittheilung, „Die Verzeichnung des Venenpulses am isolirten, künstlich durchströmten Säugethierherzen" beschrieb.

Am natürlich durchströmten Herzen wurde zur Verzeichnung des Venenpulses theils die Manometer-, theils die Trichtermethode verwendet. In jenen Versuchen, in denen der Alternans durch Glyoxylsäure hervorgerufen wurde, war der Venenpuls nur mit der Trichtermethode registrirt worden.

Sowohl in den am künstlich wie in den am natürlich durchströmten Herzen vorgenommenen Versuchen wurden Vorhof- und Kammercontraction mittels der Suspensionsmethode registrirt. In den am natürlich durchströmten Herzen angestellten Versuchen wurde zumeist das rechte Herzohr und die Basis der rechten Kammer suspendirt, in einigen von den Glyoxylsäureversuchen wurden die Kammern an mehreren Stellen gleichzeitig suspendirt.

In einigen am natürlich durchströmten Herzen angestellten Versuchen wurde der Thorax nicht eröffnet; in diesen Versuchen wurde der Herzstoss, öfters gleichzeitig in mehreren Intercostalräumen, mittelst einer Pelotte verzeichnet.

In sämmtlichen am natürlich durchströmten Herzen vorgenommenen Versuchen wurde auch der Carotispuls, und zwar mittels eines Hürthle-schen Tonometers verzeichnet.

Fehlen von alternirenden Veränderungen der Venenpulscurve bei Herzalternans.

In den meisten Fällen von Herzalternans entsprechen den alternirenden Veränderungen in der Contractionsgrösse auch alternirende Veränderungen im Venenpuls, doch nicht in allen.

In Figur 1 (8/6 04) sehen wir Venenpuls, Vorhof- und Kammersuspensionscurve eines isolirten Herzens. Die Durchströmung mit Ringerflüssigkeit von der Aorta aus ist vorübergehend abgestellt (R_0); es besteht ein gewisser Zufluss aus der mit dem Steigrohr in Verbindung stehenden Druckflasche (V_j auf); der Abfluss aus der Pulmonalis und der Vena cava inferior ist freigegeben (P und V_{ci} auf)[2]).

Die Kammer zeigt einen starken Alternans; am Vorhof ist nichts von einer alternirenden Thätigkeit zu bemerken; desgleichen sieht man

1) Pflüger's Arch. Bd. 106. S. 1. 1904.

2) Bezüglich der Details der Venenpulsregistrirung am isolirten Herzen sei nochmals auf die Mittheilung von H. E. Hering „Verzeichnung des Venenpulses am isolirten Säugethierherzen" verwiesen.



am Venenpuls, obgleich hier die beiden der Kammerthätigkeit entsprechenden Wellen zum Ausdruck kommen, nichts von einer alternirenden Veränderung an den einzelnen Wellen.

Das Fehlen jeglicher alternirenden Veränderung am Venenpuls bei deutlich ausgeprägtem Kammeralternans gelangte nicht nur am isolirten, künstlich durchströmten Herzen bei Verzeichnung mit der Manometermethode, sondern auch am natürlich durchströmten Herzen bei Verzeichnung mit der weitaus empfindlicheren Trichtermethode zur Beobachtung.

In Figur 2 (28/4 06) sehen wir bei geschlossenem Thorax Herzspitzenstoss, Venen- und Carotispuls verzeichnet; ersterer ist mit Trichter aufgenommen. Die Herzstosscurve beweist das Vorhandensein eines erheblichen Kammeralternans; auch an der Carotiscurve ist ein Alterniren in der Grösse der einzelnen Pulsationen deutlich.

Der Venenpuls zeigt jedoch nicht die geringsten Veränderungen im Sinne einer Alternation. Die an der Hand der eben besprochenen Beispiele erhärtete Thatsache, dass bei ausgesprochenem Kammeralternans keine alternirenden Veränderungen am Venenpulse aufzutreten brauchen, lässt sich wohl nur so verstehen, dass sich an der alternirenden Thätigkeit der Kammer unter Umständen jene Muskelpartien, von deren Action die Formation des Venenpulses abhängt, nicht zu betheiligen brauchen.

Alternirende Veränderungen der Venenpulscurve bei Herzalternans.

Das Auftreten alternirender Veränderungen im Venenpulse bei Herzalternans ist an jeder von den drei Erhebungen, die einem Herzschlag im Venenpulse entsprechen, beobachtet worden.

Im Folgenden wollen wir in der Weise vorgehen, dass wir zunächst die der Kammerthätigkeit entsprechenden Wellen des Venenpulses in das Bereich unserer Betrachtung ziehen und erst später das Verhalten der Vorhofwelle erörtern.

Wir wählen diese Anordnung, weil die Bedingungen für das Verhalten der der Kammerthätigkeit entsprechenden Wellen leichter zu übersehen sind, als die, die für das Verhalten der Vorhofwellen in Betracht kommen.

Die der Kammerthätigkeit entsprechenden Wellen des Venenpulses. v_k-Welle.

Zum Studium des Verhaltens der v_k-Welle eignen sich, wie ich dies schon in meiner Mittheilung „Ueber das Verhalten des Venenpulses unter normalen und pathologischen Bedingungen" ausgeführt habe, meist nur die mit der Trichtermethode aufgenommenen Curven; die Manometermethode ist zu wenig empfindlich: die v_k-Welle kommt an ihnen meist gar nicht zum Ausdruck oder prägt sich nur als ein Knick im absteigenden Schenkel der a-Welle oder im aufsteigenden der v_{s+d}-Welle aus.

Ein deutlicher, alternirender Grössenunterschied der v_k-Welle ist in Fig. 3 (22/4 08) zu sehen. Ausser dem Venenpuls ist in dieser Figur eine Suspensionscurve von der Mitte des rechten Ventrikels, eine von der

des linken Ventrikels und eine von der Basis des rechten Ventrikels, sowie die Carotispulscurve aufgenommen. Die Grössenänderungen der v_k-Welle sind gleichsinnig mit denen der Suspensionscurve der rechten Ventrikelmitte, ungleichsinnig mit denen der übrigen Suspensionscurven, sowie mit denen des Carotispulses.

In Fig. 4[1]) (28/4 08) ist der Venenpuls mit der Trichtermethode bei geschlossenem Thorax verzeichnet. In der Venenpulscurve entspricht nur jedem zweiten Herzschlag eine v_k-Welle; bei den übrigen Herzschlägen ist die v_k-Welle offenbar nicht stark genug, um sich an der Venenpulscurve geltend zu machen.

Jene Kammerschläge, denen die v_k-Welle entspricht, erzeugen den grösseren Carotispuls; im Gegensatz zu Fig. 3 sind also in Fig. 4 die Grössenänderungen der v_k-Welle und des Carotispulses gleichsinnig; die Grössenänderungen der gleichzeitig aufgenommenen Herzstosscurve des V. Intercostalraumes sind denen der v_k-Welle und des Carotispulses entgegengesetzt.

Das Alterniren der Grösse der v_k-Welle lässt sich wohl kaum anders erklären als durch ein Alterniren der Contractionsstärke jener Muskelpartien, die an der Erzeugung dieser Welle betheiligt sind; in wie weit noch eine verschieden starke Füllung der Vorhöfe zur Zeit der alternirenden Kammercontractionen für die Grössenunterschiede mit in Betracht kommt, muss dahingestellt bleiben, da einerseits die Trichtercurven, wie ich dies in meiner Mittheilung „Ueber das Verhalten des Venenpulses unter normalen und pathologischen Bedingungen“ ausgeführt habe, keinen verlässlichen Anhaltspunkt zur Beurtheilung des Grades der venösen Stauung im Vorhof bieten, andererseits die Manometercurven die v_k-Wellen nicht deutlich hervortreten lassen und wir über gleichzeitige Aufnahmen des Venenpulses mit beiden Methoden bei Alternans nicht verfügen.

Dass der Grad der venösen Stauung für die Grösse der v_k-Welle von Belang sein kann, habe ich gleichfalls in den eben citirten Mittheilungen erörtert.

An Venenpulscurven, die bei geschlossenem Thorax aufgenommen waren, konnten wir wiederholt feststellen, dass sich die alternirende Veränderung wesentlich auf die Ausprägung des absteigenden Schenkels der v_k-Welle erstreckt.

In Fig. 5 (28/4 08) sieht man die Venenpulscurve zur Zeit der grösseren Carotispulse nach der v_k-Welle auf ein tieferes Niveau absinken, als zur Zeit der kleineren.

Zur Erklärung des Abfalles der v_k-Welle bei geschlossenem Thorax hat man ausser den bei offenem Thorax in Betracht kommenden Momenten noch die thoracale Aspiration zu berücksichtigen.

Da wir die an der Hand von Fig. 5 besprochene Erscheinung — wenigstens in so ausgesprochenem Maasse — nur bei geschlossenem

1) Fig. 4 wurde bei demselben Versuche gewonnen, wie Fig. 1 und 2 der Mittheilung von H. E. Hering „Das Wesen des Herzalternans“ (Münch. med. Wochenschrift, 1908), welche Figuren gleichfalls lehrreiche Beispiele für das Verhalten des Venenpulses bei Herzalternans bilden.



Thorax beobachtet haben, so möchten wir sie wesentlich auf die verschieden starke thoracale Aspiration der alternirenden Kammersystolen beziehen, um so mehr, als sich zu einer anderen befriedigenden Erklärung keine Anhaltspunkte finden.

Von Interesse ist, dass der gleichzeitig mit dem Venen- und Arterienpuls im dritten Intercostalraum aufgenommene Herzstoss hinsichtlich des Alternans ein dem Arterienpuls ungleichsinniges Verhalten zeigt, so dass das tiefere Absinken der v_k-Welle zur Zeit des kleineren Herzstosses erfolgt.

v_{s+d}-Welle.

An den mit der Manometermethode aufgenommenen Curven gelangt die zweite, der Kammerthätigkeit entsprechende Welle meist nur als einheitliche Erhebung zum Ausdruck; zum Studium des Verhaltens der einzelnen Abschnitte v_s und v_d sind diese Curven wegen der geringen Empfindlichkeit der Manometermethode nicht gut verwendbar.

In Fig. 6 und 7 (19/5 04) ist der Venenpuls mit dieser Methode an einem isolirten Herzen verzeichnet. Die beiden Figuren stammen von ein und demselben Versuch und sind unmittelbar hintereinander aufgenommen. Ausser dem Venenpuls findet man die Suspensionscurve des rechten Vorhofes und des rechten Ventrikels verzeichnet. Die beiden Figuren sind während Durchströmung der Coronararterien bei R_3 und bei mässigem Zufluss aus der Druckflasche des Venenpulsregistrirsystems (V_J auf) aufgenommen; der Abfluss aus der Vena cava inferior ist theilweise behindert. An der Art der Suspension wurde zwischen den beiden Aufnahmen nichts geändert.

An der Venenpulscurve beider Figuren sehen wir eine alternirende Grössenänderung der v_{s+d}-Welle; während jedoch in Fig. 6 die kleine Kammersystole die grössere v_{s+d}-Welle bedingt, entspricht in Fig. 7 die grössere v_{s+d}-Welle der grösseren Kammersystole.

Fig. 6 und 7 beweisen also nicht nur, dass ein Kammeralternans mit einem alternirenden Grössenunterschied der v_{s+d}-Welle einhergehen kann, sondern auch, dass bei Suspendirung ein und derselben Stelle dieses Alterniren der Grösse der v_{s+d}-Welle bald im gleichen, bald im entgegengesetzten Sinne der Grössenänderung der Suspensionscurve vor sich gehen kann.

Fig. 3, 4, 5 und 8 (28/408) zeigen alternirende Grössenunterschiede der hier besprochenen Welle an Venenpulscurven, die mit der Trichtermethode aufgenommen wurden; in Fig. 3 ist, wie schon erwähnt, der Thorax offen, bei allen übrigen Figuren geschlossen. Die mittelst Trichter aufgenommenen Curven gestatten den Antheil der einzelnen Abschnitte v_s und v_d an dem Verhalten der gesammten Erhebung zu studiren.

In Figur 3 und 8 tritt der alternirende Grössenunterschied der v_{s+d}-Welle deutlich hervor; in beiden Figuren bezieht er sich wesentlich auf den Abschnitt v_d.

Während jedoch in Figur 3 die kleinere v_{s+d}-Welle zum kleineren Carotispuls gehört, entspricht in Figur 8 die kleinere v_{s+d}-Welle dem grösseren Carotispuls.

In Figur 3 sind die Grössenunterschiede der v_{s+d}-Welle gleichsinnig



denen der Suspensionscurve der rechten Kammerbasis und linken Kammermitte, ungleichsinnig denen der rechten Kammermitte.

In Figur 8 verhält sich die Herzspitzenstosscurve gleichsinnig zu den Grössenänderungen der v_{s+d}-Welle.

In Figur 4 und 5 sieht man ein deutliches Alterniren der Höhe des Gipfels der v_d-Wellen. Dieses ist jedoch nicht durch die verschiedene Grösse der v_d-Wellen, sondern durch die verschiedene Höhe des Niveaus, von welchem aus sich die einzelnen Wellen erheben, bedingt. In Figur 5 ist die v_d-Welle, deren Gipfel höher zu liegen kommt, eher etwas kleiner als jene, deren Gipfel niedriger zu liegen kommt. In beiden Figuren ist auch die Form der den grösseren Carotispulsen entsprechenden v_d-Wellen verschieden von denen, die zu den kleineren Carotispulsen gehören.

An der Hand von Figur 3 sei schliesslich noch auf das öfters zu beobachtende entgegengesetzte Verhalten des Alternirens der v_k- und v_d-Welle hingewiesen.

Aus der hier gegebenen Darstellung des Verhaltens der v_{s+d}-Welle bei Kammeralternans geht hervor, dass bei letzterem meist jene Factoren, von denen die Grösse der v_{s+d}-Welle abhängt, in alternirender Weise beeinflusst werden.

Diese alternirende Beeinflussung kann ganz unabhängig erfolgen von einer alternirenden Aenderung der Contractionsstärke gewisser Muskelpartien der rechten und linken Kammer. Bezüglich der rechten Kammer geht dies daraus hervor, dass bei einer in unveränderter Weise beibehaltenen Suspension einer bestimmten Stelle der rechten Kammer die grössere v_{s+d}-Welle einmal der grossen, ein ander Mal der kleinen Contraction entsprach; bezüglich der linken Kammer daraus, dass die grössere v_{s+d}-Welle bald dem grösseren, bald dem kleineren Carotispuls entsprach.

Wie ich in meiner Mittheilung „Ueber das Verhalten des Venenpulses unter normalen und pathologischen Bedingungen“ ausgeführt habe, kommt für die Genese der zweiten der Kammerthätigkeit entsprechenden Erhebung eine venöse Stauung während des Schlusses der atrioventriculären Klappen, für die Gestaltung des Abschnittes v_d noch besonders ein während der Kammerdiastole in Wirksamkeit tretendes Moment in Betracht.

An der Hand der Manometercurven lässt sich, da dieselben die Auflösung der v_{s+d}-Welle in ihre einzelnen Abschnitte nicht wiedergeben, keine Entscheidung treffen, inwieweit der Grössenunterschied der v_{s+d}-Wellen in alternirenden Aenderungen der Stauungsverhältnisse oder in alternirenden Aenderungen der Wirkung des der Diastole angehörigen Momentes zu suchen sind.

Dafür, dass unter Umständen die Grössenänderungen dieser Welle bei Kammeralternans lediglich durch eine alternirende Aenderung der zur Zeit des Tricuspidalschlusses vorhandenen Stauungsverhältnisse im rechten Vorhof und Venensystem bedingt sein können, spricht vielleicht die Beobachtung, dass ein Alterniren dieser Welle auch an stark ödema-



tösen Ringerherzen mit offener Pulmonalis stattfindet, also unter Umständen, unter denen die Wirksamkeit jener beiden Factoren, welche nach der Meinung der Autoren als das den Abschnitt v_d bedingende Moment in Betracht kommen könnten — diastolisches Hinaufrücken der Herzbasis und Semilunarklappenschluss — wohl ziemlich ausgeschaltet erscheint.

An den mit der Trichtermethode aufgenommenen Curven sahen wir, dass in unseren Versuchen der alternirende Grössenunterschied der v_{s+d}-Welle hauptsächlich durch ein Alterniren der Grösse des Abschnittes v_d bedingt war, also hauptsächlich in einer alternirenden Aenderung der Wirkung des der Kammerdiastole angehörigen Momentes auf die Configuration des Venenpulses zu suchen ist.

Der Umstand, dass der Abschnitt v_d Grössenunterschiede aufweist, ohne dass solche an dem Abschnitt v_s deutlich werden, weist darauf hin, dass die Action jener Muskelpartien, welche in letzter Linie für die Genese und Grösse von v_d verantwortlich zu machen sind, im Sinne eines Alternans beeinflusst werden kann, ohne dass dies bei jenen Muskelpartien, von denen schliesslich die Gestaltung der für die Genese der v_{s+d}-Wellen maassgebende Stauungsverhältnisse abhängt, der Fall zu sein braucht.

In gleicher Weise deutet der Umstand, dass an der v_d-Welle ein der v_k-Welle gegensinniger Alternans beobachtet werden kann, auf die Verschiedenheit der an der Genese der v_k-Welle betheiligten Musculatur von der an der Genese der v_d-Welle betheiligten hin.

Das Studium der Kammerwellen des Venenpulses bei Herzalternans drängt also zu dem Schlusse, dass beim Kammeralternans einzelne Muskelpartien unabhängig von anderen alternirend thätig sein können, indem gleichzeitig andere kein oder ein alternirendes Verhalten im entgegengesetzten Sinne aufweisen.

Vorhof-(a)-Wellen.

Alternirende Grössenunterschiede der a-Wellen gelangen bei Herzalternans sehr häufig zur Beobachtung.

Es ist vielleicht nicht überflüssig, darauf aufmerksam zu machen, dass man bei der Feststellung eines alternirenden Grössenunterschiedes der a-Wellen nicht nur nach der Lage der Gipfel der a-Wellen gehen darf, sondern auch das Niveau ihrer Fusspunkte berücksichtigen muss.

So beruht der auffällige Unterschied in der Höhe der Gipfel der a-Wellen in Figur 9 (8/6 04) fast ausschliesslich auf dem Niveauunterschied ihrer Fusspunkte: Der ganz geringfügige thatsächliche Grössenunterschied der a-Wellen kommt für die Entstehung der bedeutenden Unterschiede in der Höhe der Gipfel fast gar nicht in Betracht.

Durch einen alternirenden Niveauunterschied der Fusspunkte der a-Wellen kann ein Unterschied in der Grösse der a-Wellen insbesondere dann vorgetäuscht werden, wenn man den Fusspunkt der a-Wellen nicht mit Sicherheit bestimmen kann.

Die nähere Analyse eines bei Herzalternans festgestellten alternirenden Grössenunterschiedes der a-Wellen gestaltet sich meistens recht

schwierig: Es lässt sich nämlich oft schwer entscheiden, inwieweit die alternirenden Grössenänderungen der a-Wellen auf einen Vorhof- oder einen Kammeralternans zurückzuführen sind.

Diese Schwierigkeiten bestehen oft auch noch in solchen Fällen, in denen gleichzeitig mit der Venenpulscurve eine Suspensionscurve des Vorhofes registrirt wurde.

Alternirende Grössenänderungen der a-Welle können nämlich nicht nur dadurch zu Stande kommen, dass die die Austreibung des Blutes aus dem Vorhof besorgende Musculatur sich abwechselnd stärker und schwächer contrahirt, sondern auch dadurch, dass sich ohne primäre Aenderung in der Contractionsstärke dieser Musculatur der Widerstand, den diese bei der Entleerung des Blutes in den Ventrikel findet, alternirend ändert.

Wie in einer früheren Mittheilung aus dem Institut ausführlich erörtert wurde, contrahirt sich der Vorhof, wenn ein Entleerungswiderstand vorhanden ist, mehr unter isometrischen Verhältnissen und treibt eine grössere Menge Blut in das Venensystem aus, ein Verhalten, das sich in einer Verkleinerung der Suspensionscurve und einer Vergrösserung der Vorhofwelle documentirt.

Auf diese Weise vermögen alternirende Widerstandsänderungen für die Entleerung des Vorhofes nach dem Ventrikel nicht nur alternirende Grössenunterschiede an der Venenpulscure, sondern auch solche an der Suspensionscurve des Vorhofes in Erscheinung zu rufen.

Hierbei möge darauf aufmerksam gemacht werden, dass das Vorhandensein geringer Entleerungswiderstände sich schon an der Venenpulscurve ausprägen kann, ohne dass die Suspensionscurve irgend eine Veränderung zeigt, wie ja auch geringfügige Aenderungen in der Contractionsstärke des Vorhofes sich oft nur in einer Aenderung der Venenpulscurve manifestiren, ohne an der Suspensionscurve hervorzutreten.

Nach diesen Ausführungen erscheint eine durch eine alternirende Aenderung des Entleerungswiderstandes für den Vorhof bedingte alternirende Grössenänderung der Vorhofwellen dadurch gekennzeichnet, dass sie niemals ein dem Alterniren der Suspensionscurve des Vorhofes gleichsinniges Verhalten zeigt. Man kann also in allen Fällen, in denen ein mit der Suspensionscurve gleichsinniger Grössenunterschied vorhanden ist, ohne Weiteres schliessen, dass dieser Unterschied durch einen alternirenden Unterschied in der Contractionsstärke der Vorhofmusculatur bedingt ist.

Es erübrigt nun die Frage zu erörtern, in wie weit man in jenen Fällen, in denen keine gleichsinnigen Grössenunterschiede der a-Wellen und der Vorhofsuspensionscurven nachzuweisen sind, primäre Aenderungen in der Contractionsstärke der Vorhofmusculatur oder Aenderungen in der Grösse des Entleerungswiderstandes für den Vorhof anzunehmen hat.

Es darf wohl als zweifellos bezeichnet werden, dass in manchen Fällen durch den Kammeralternans solche Bedingungen geschaffen werden, die eine alternirende Aenderung der Entleerungswiderstände für den Vorhof mit sich führen.



Betrachten wir Fig. 10 (19/5 04), so sehen wir, dass die Vorhofsystolen alternirend in eine frühere und in eine spätere Phase der Kammerdiastole fallen.

Wir wissen nun, dass der Vorhof, wenn seine Systole in eine verhältnissmässig frühe Phase der Ventrikeldiastole fällt, eine Entleerungsbehinderung erfährt.

Es geht dies aus Beobachtungen über das Verhalten des Venenpulses bei ventriculären Extrasystolen von verschiedener Vorzeitigkeit hervor, wofür in den meiner Mittheilung „Experimentelle Analyse des Venenpulses bei den durch Extrasystolen verursachten Unregelmässigkeiten des Säugethierherzens“ beigegebenen Curven sich zahlreiche Beispiele finden, ferner aus Beobachtungen über das Verhalten des Venenpulses bei Kammersystolenausfall.

In Fig. 11 (30/5 04) ist deutlich zu sehen, wie bei einem Kammersystolenausfall, bei dem vier Vorhofsystolen auf eine Kammersystole kommen, jener Vorhofsystole, die in ein frühes Stadium der Kammerdiastole fällt, eine besonders hohe Vorhofwelle als Ausdruck einer Entleerungsbehinderung entspricht.

Da nach den oben angestellten Betrachtungen in Fig. 10 auf Grund des zeitlichen Verhältnisses des Beginnes der Vorhofsystolen zum Ablauf der Kammerdiastole das Vorhandensein einer alternirenden Entleerungsbehinderung für den Vorhof angenommen werden muss, ist es äusserst wahrscheinlich, dass die in dieser Figur vorhandenen alternirenden Grössenänderungen der Venenpuls- und Suspensionscurve, die wegen ihrer Gegensinnigkeit sehr wohl durch eine alternirende Entleerungsbehinderung für den Vorhof entstanden sein könnten, auch wirklich auf eine solche Entleerungsbehinderung zu beziehen sind.

Für die Richtigkeit des hier angenommenen Zusammenhanges der alternirenden Veränderungen an der Venenpuls- und Suspensionscurve mit einer Entleerungsbehinderung spricht auch der Umstand, dass im weiteren Verlaufe des Versuches der Grössenunterschied der alternirenden Veränderungen an der Venenpuls- und Vorhofsuspensionscurve in demselben Maasse abnahm, als die Erscheinungen an den Suspensionscurven des Vorhofes und der Kammer, aus denen man auf eine alternirende Entleerungsbehinderung schliessen konnte, verschwanden.

Wenn wir auch in Fig. 10 und in vielen anderen Fällen unserer Beobachtung die Annahme, dass die ungleichsinnigen alternirenden Grössenänderungen von der Venenpuls- und Vorhofsuspensionscurve durch eine alternirende Entleerungsbehinderung zu Stande kommen, für äusserst wahrscheinlich halten, so möchten wir jedoch durchaus nicht der Meinung beipflichten, dass man in jedem Falle, in dem ungleichsinnige alternirende Veränderungen an der Venenpuls- und Vorhofsuspensionscurve zu sehen sind, die Genese derselben auf diese Weise zu erklären habe.

1) Um die übrigen Grössenverhältnisse der a-Wellen zu verstehen, muss man berücksichtigen, dass in Fig. 11 ein Vorhofalternans besteht, der auch im Venenpuls zum Ausdruck kommt.

In Fig. 12 (14/4 04) sieht man Vorhof- und Kammersuspensionscurve, Carotis- und Jugularpuls, letzteren mit der Manometermethode, während des Verlaufes einer sehr weit getriebenen Erstickung verzeichnet.

Die Kammersuspensionscurve zeigt einen deutlichen Alternans, auch an der Vorhofsuspensionscurve sind alternirende Grössenänderungen sichtbar, wobei die grössere Erhebung an der Vorhofsuspensionscurve jener Vorhofsystole entspricht, die diejenige Kammersystole auslöst, welche die kleinere Erhebung zeichnet. Die Grössenverhältnisse der Vorhofwellen kann man nur im Beginne der Figur studiren, da im weiteren Verlaufe derselben die Vorhofwellen — entsprechend der allmählichen Verkleinerung der Vorhofcurven — aus dem Venenpuls verschwinden. Man sieht, dass auch die Vorhofwellen alternirende Grössenänderungen zeigen, wobei dieselben ein den Grössenänderungen der Vorhofsuspensionscurve gegensinniges Verhalten zeigen.

Unterziehen wir in dieser Figur die Suspensionscurven des Vorhofes und der Kammer einer vergleichenden Betrachtung, so ergiebt sich nicht der geringste Anhaltspunkt für eine durch den Kammeralternans bedingte alternirende Entleerungsbehinderung für den Vorhof und es erscheint uns nicht berechtigt, hier zur Erklärung der ungleichsinnig alternirenden Grössenänderungen in der Venenpuls- und Vorhofsuspensionscurve eine solche anzunehmen.

Auch zur Erklärung der ungleichsinnig alternirenden Grössenänderungen an den Venenpuls- und Vorhofsuspensionscurven in Fig. 3 möchten wir keine durch den Kammeralternans bedingte alternirende Entleerungsbehinderung annehmen: denn auch hier fällt der Beginn der Vorhofsystolen zu einem Zeitpunkt, dass nicht gut von einer Entleerungsbehinderung in Folge unvollständiger Diastole der Kammern die Rede sein kann.

Erscheint in den genannten Fällen das Moment einer alternirenden Aenderung des Entleerungswiderstandes, da man es durch nichts stützen kann, als äusserst unwahrscheinlich, so bleibt wohl kaum etwas anderes übrig, als die Erscheinung der ungleichsinnig alternirenden Grössenänderungen der Venenpuls- und Vorhofsuspensionscurve unabhängig von der Annahme eines Kammeralternans dadurch zu erklären, dass jene Musculatur des rechten Vorhofes, deren Action die a-Welle bedingt und diejenige des rechten Herzohres, deren Contraction die Suspensionscurve wiedergiebt, eine gegensinnige alternirende Thätigkeit zeigen können.

Schon oben wurde erwähnt, dass unter Umständen die Venenpulscurve eine alternirende Grössenänderung zeigen kann, auch wenn die Suspensionscurve keine solchen Grössenunterschiede — wenigstens deutlich — erkennen lässt.

Beispiele hierfür bieten die Figg. 13 (8/6 04), 14 (16/2 04) und 15 (22/4 08). In den beiden ersten Figuren ist der Venenpuls mit der Manometermethode verzeichnet. Fig. 13 ist am isolirten, künstlich durchströmten, Fig. 14 am natürlich durchströmten Herzen gewonnen. In



Fig. 13 ist ein Kammeralternans vorhanden; man sieht, dass zur Zeit der grossen Vorhofwelle (der Grössenunterschied der Vorhofwellen ist nicht so bedeutend, als es auf den ersten Blick scheint, da die grössere Vorhofwelle auf einem höheren Niveau beginnt als die kleinere) der Ventrikel noch nicht vollständig erschlafft ist und man darf vielleicht aus diesem Grunde den alternirenden Grössenunterschied der a-Wellen in einer entsprechenden Entleerungsbehinderung suchen.

Fig. 14 stammt von einem Herzen, das unter Muscarinwirkung stand. Die Suspensionscurve der rechten Kammer und die Carotispulscurve zeigt nicht den geringsten Anhaltspunkt für die Annahme eines Kammeralternans. Auch an der Suspensionscurve des rechten Herzohres ist kein alternirender Grössenunterschied zu sehen, während an der Venenpulscurve ein deutliches Alterniren der Grösse der Vorhofwellen ausgeprägt ist.

Diese Erscheinung ist wohl kaum anders zu deuten, als dass ein Alternans wenigstens eines Theiles der Vorhofmusculatur besteht; man muss es wohl dahin gestellt sein lassen, ob der Umstand, dass gleichzeitig keine alternirenden Grössenunterschiede an der Suspensionscurve des Vorhofes bestehen, darauf zu beziehen ist, dass die Suspensionsmethode den Unterschied in der Contractionsgrösse nicht wiedergiebt, oder darauf, dass dieser Unterschied an der suspendirten Stelle nicht besteht[1]).

In Fig. 15 ist der Venenpuls mit der Trichtermethode verzeichnet. An der Venenpulscurve sieht man ein deutliches Alterniren der Grösse der Vorhofwellen, während an der Suspensionscurve des Vorhofes sich ein alternirender Grössenunterschied kaum nachweisen lässt. An dem Carotispuls kommt ein Alternans in keiner Weise zum Ausdruck, an den Suspensionscurven verräth er sich wesentlich nur durch eine alternirende leichte Formveränderung.

Aus den eben erörterten Beispielen geht hervor, dass das Verhalten des Venenpulses eine alternirende Thätigkeit des Herzens verrathen kann, wenn am Arterienpuls, ja selbst an den Suspensionscurven sich kein Hinweis für eine solche findet.

---

1) Th. Lewis spricht in einer im Januar 1911 im Quarterly Journal of Medicine erschienenen Mittheilung „Notes upon alternations of the heart“ die Ansicht aus, dass eine „divergirende Alternation des Ventrikels und des Carotispulses“ in einigen Fällen auf eine gleichzeitige Alternation des Vorhofes zurückzuführen ist.

Ohne die Berechtigung der Lewis'schen Ansicht für die von ihm beschriebenen Curven in Frage zu stellen, möge hier nur von einer Verallgemeinerung der Lewis-schen Anschauung in dem Sinne, dass die aus einer alternirenden Thätigkeit des Vorhofes hergeleiteten alternirenden Füllungsverhältnisse der Kammer für die Entstehung alternirender Grössenänderungen am Arterienpuls von grosser Bedeutung sind, gewarnt werden.

In Fig. 14 meiner Mittheilung besteht, wie der Venenpuls zeigt, ein sehr erheblicher Vorhofalternans; trotzdem zeigt der Arterienpuls nicht die geringsten Grössenänderungen alternirender Art.

Uebrigens handelt es sich in Fig. 1 und 2 der Mittheilung von Th. Lewis um retrograde Schlagfolge, in Fig. 3 um vereinzelte Vorhofcontractionen.



Diese Thatsache ist insbesondere für die klinische Diagnose des Herzalternans von Belang, da uns beim Menschen häufig nur Arterien- und Venenpulscurven zu Analyse der Herzthätigkeit zur Verfügung stehen[1]).

Die Bedeutung der Ergebnisse der Venenpulsanalyse für die Frage nach dem Wesen des Herzalternans.

Wie aus den vorhergehenden Ausführungen hervorgeht, drängt die Analyse des Venenpulses bei Herzalternans zu dem Schlusse, dass bei diesem verschiedene Muskelpartien sowohl innerhalb des Vorhofes wie innerhalb der Kammer in so fern verschieden thätig sein können, als eine Muskelpartie im Alternans schlagen kann, während gleichzeitig eine andere dies nicht wahrnehmen lässt oder eine der ersteren gegensinnige Alternation aufweist.

Diese Ergebnisse der Venenpulsanalyse weisen mit Bestimmtheit darauf hin, dass man es beim Alternans nicht mit einer die gesammte Musculatur eines Herzabschnittes gleichmässig betreffenden Störung der Contractilität zu thun hat, sondern vielmehr mit einer solchen, die sich auf verschiedene Muskelpartien in verschiedener Weise erstreckt.

Es geht also auch aus der Analyse des Venenpulses hervor, dass bei Alternans von den gesammten Muskelfasern einer Herzabtheilung zur selben Zeit nicht alle in gleicher Weise in Action gerathen und es reihen sich so, wie hier nicht weiter auszuführen ist, die Ergebnisse der Venenpulsanalyse an jene Thatsachen an, auf Grund deren sich das Wesen des Herzalternans als periodisch auftretende partielle Asystolie erschliessen lässt.

Schlusssätze.

In den meisten Fällen von Herzalternans lassen sich an der Venenpulscurve alternirende Grössenveränderungen der einzelnen Wellen nachweisen; in einigen Fällen von Kammeralternans wurde jedoch jede alternirende Aenderung des Venenpulses vermisst.

Was die durch die Kammerthätigkeit bedingten Wellen des Venenpulses betrifft, so können den alternirenden Grössenänderungen der v_k- wie der v_{s+d}-Welle sowohl gleichsinnige als auch gegensinnige alternirende Grössenänderungen der Kammersuspensionscurven, des Herzstosses und des Arterienpulses entsprechen.

Ob die alternirenden Grössenänderungen der Venenwellen denen der Suspensionscurve der Kammer gleichsinnig sind oder nicht, hängt vielfach nur von der Stelle ab, welche gerade suspendirt ist, indem bei gleichzeitiger Suspension mehrerer Stellen die Curven der einen Stelle eine dem Venenpuls gleichsinnige, die der anderen eine ungleichsinnige

1) In einer jüngst erschienenen Mittheilung behauptet Nicolai, dass die Venenpulsmethode ein mehr historisches Interesse beanspruche. Im Hinblick auf die oben auseinandergesetzte Bedeutung des Venenpulses für die Diagnose des Herzalternans, der, wie wir uns erst kürzlich selbst überzeugen konnten, im Elektrocardiogramm selbst bei starker Ausprägung nicht zum Ausdruck zu kommen braucht, sowie im Hinblick auf manche andre Functionsstörung des Herzens kann diese Aeusserung Nicolai's hier nicht unwidersprochen bleiben.



Grössenänderung zeigen können, da sich bekanntlich bei Kammeralternans die von verschiedenen Stellen geschriebenen Suspensionscurven gegensinnig verhalten können.

Es lässt sich jedoch auch zeigen, dass unter gewissen Umständen bei Suspension derselben Stelle alternirende Grössenänderungen der v_{s+d}-Welle bald gleichsinnig, bald ungleichsinnig mit denen der von dieser Stelle aufgenommenen Suspensionscurve erfolgen können.

Der Alternans der v_{s+d}-Welle war hauptsächlich auf Grössenänderungen des Abschnittes v_d zurückzuführen.

Alternirende Grössenänderungen von v_d können sich gegensinnig zu jenen von v_k verhalten.

Was die Vorhofwelle anbelangt, so müssen alternirende Grössenänderungen derselben bei Herzalternans nicht immer der Ausdruck eines Vorhofalternans sein. Sie können auch unabhängig von letzterem lediglich durch einen Kammeralternans bedingt sein, wenn durch denselben alternirende Aenderungen des Entleerungswiderstandes für den Vorhof geschaffen werden[1]).

Sind die Grössenänderungen der Vorhofwellen gleichsinnig mit denen der Suspensionscurve des Vorhofes, so kann es sich nur um einen Vorhofalternans handeln.

Sind die Grössenänderungen der Vorhofwellen gegensinnig denen der Vorhofsuspensionscurve, so wird man sie nur dann mit einiger Sicherheit als durch einen Kammeralternans bedingt ansehen, wenn sich aus den Suspensionscurven des Vorhofes und der Kammer thatsächliche Anhaltspunkte für eine entsprechende Entleerungsbehinderung für den Vorhof ergeben.

Ist letzteres nicht der Fall, so erübrigt wohl nur die Annahme einer gegensinnig alternirenden Thätigkeit desjenigen Theiles der Vorhofmusculatur, der die Austreibung des Blutes in das Venensystem besorgt, einerseits und desjenigen Theiles, der suspendirt wurde, andrerseits, wie denn auch das Verhalten des Venenpulses zu den Kammersuspensions, Herzstoss- und Carotispulscurven bei Kammeralternans darauf hinweist, dass innerhalb der Kammer verschiedene Muskelpartien gegensinnig im Alternans schlagen können.

An der Venenpulscurve können unter Umständen alternierende Grössenänderungen in Erscheinung treten, ohne dass solche an den Suspensionscurven der gerade verzeichneten Stellen des rechten Vorhofes und der rechten Kammer und von der Arterienpulscurve zum Ausdruck kommen, so dass man lediglich durch das Verhalten des Venenpulses auf das Vorhandensein eines Herzalternans aufmerksam wird.

---

1) Solche Pseudoalternantes des Vorhofes können, wie uns schon lange experimentell und klinisch bekannt ist, auch auf andere Weise zu Stande kommen, so z. B. durch eine continuirliche ventriculäre Bigeminie oder durch einen regelmässigen Kammersystolenausfall nach jeder zweiten Vorhofsystole. Siehe meine Mittheilungen „Experimentelle Analyse des Venenpulses bei den durch Extrasystolen verursachten Herzunregelmässigkeiten“ (Diese Zeitschr., Bd. 1, S. 43, Fig. 16 u. 17) und „Analyse von 5 Fällen von Ueberleitungsstörung“ (Diese Zeitschr., Bd. 2, S. 83, Fig. 13).



XXIII.

Aus der medicinischen Klinik der Jagellon. Universität zu Krakau
(Director: Prof. Dr. W. Jaworski).

Besteht ein Zusammenhang zwischen der Reizung des Nervus vagus und des Nervus sympathicus einerseits und der unter der Wirkung specifischer Gifte veränderten Zusammensetzung des Blutes andererseits?

Von

Dr. **W. Skórczewski** und Dr. **P. Wasserberg.**

Gegen Ende 1910 haben Eppinger und Hess die Ergebnisse ihrer interessanten Untersuchungen in einer Dissertation mit der Ueberschrift „Die Vagotonie“ (Berlin 1910) zusammengestellt, in der sie auf dem Gesammtgebiete der Neurasthenie eine Reihe von Krankheitsformen von einem besonderen Typus dadurch zu unterscheiden suchten, dass sie bei ihnen eine über die Norm gesteigerte Vaguswirkung annahmen; sie haben diesen krankhaften Zustand mit dem Namen der Vagotonie belegt.

Bevor wir kurz auf die Symptome dieser Krankheitsform eingehen, wollen wir die mit ihr zusammenhängenden anatomischen und physiologischen Grundlagen besprechen.

Die Versorgung sämmtlicher Sinnesorgane sowie der willkürlichen Musculatur wird vom Neuron ohne jede sonstige Vermittelung mit Hülfe der peripheren Nervenendigungen erfüllt. Im Gegensatz dazu finden wir immer zwischen dem vom Willen unabhängigen glatten Muskel und dem entsprechenden Nervencentrum eine Ganglienzelle, welche gewöhnlich peripher in wechselndem Abstand vom Centrum zu liegen pflegt (vegetatives Nervensystem). Von dem letzteren Nerventypus können wir zweierlei anatomische Individuen unterscheiden mit einigermaassen entgegengesetzten Eigenschaften. Die eine Art bildet der N. sympathicus in seinem ganzen Umfange, die andere die vegetativen Nerven, die sich mit dem sympathischen Nerven in keinem Zusammenhange befinden (der erweiterte Vagusbegriff). Die elektrische Untersuchung dieser beiden Nervenarten hat einen hemmenden Einfluss der Reizung des einen auf die Erregung des anderen ergeben. Wegen der bekannten gegenseitigen Verflechtung dieser beiden Nervenarten im Bereich der Organe liessen sie sich nach Eppinger nur auf pharmakologischem Wege isolirt in den Erregungszustand versetzen.

So wurde der Nebennierenextract als eine den Nervus sympathicus reizende Substanz betrachtet. Dagegen sind Pilocarpin, Muscarin und



Physostigmin Gifte, die analog mit der Reizung des autonomen Nervensystems (Nervus vagus) wirken. Das Atropin hebt die Wirkung der autonomen Nerven auf, entfaltet somit eine diametral entgegengesetzte Wirkung.

Was nun die Vagotonie als Krankheitstypus anbetrifft, so unterscheiden in ihm die Autoren zwei Formen: einerseits die vagotonische Disposition, d. h. eine abnorme Ueberempfindlichkeit des autonomen Nervensystems, andererseits eine Vagotonie mit Krankheitssymptomen, welche auf der Basis der Eingangs genannten Empfindlichkeit entsteht.

Die vagotonische Disposition beobachteten die Autoren gewöhnlich bei jungen, blassen, schmächtigen Individuen, mit deutlicher Hypertrophie des lymphatischen Gewebes, mit einer Neigung zu Laryngitiden und Nasenkatarrhen, mit einer herabgesetzten Empfindlichkeit des Rachens auf mechanische Reize; beim Sprechen sollen sie häufig Schluckbewegungen ausführen; die Herzaction zeigt häufige Schwankungen mit der Neigung zur Verlangsamung. Sie klagen über Empfindungen der Völle, Blähungen und Brennen nach dem Essen. Es besteht kein Plätschern im Magen. Die Magensaftabsonderung ist genügend und von hohem Salzsäuregehalt. Der Stuhl ist träge, es kommen aber auch unmotivirte Diarrhoen vor. Die Vaguscompression verursacht eine Verlangsamung des Pulses. Die eosinophilen Blutkörperchen sind öfters quantitativ vermehrt. Während Personen mit diesen Erscheinungen auf die Injection von 1 ccm 0,1 proc. Adrenalins garnicht reagiren, weisen sie eine abnorme Empfindlichkeit auf gegenüber der Injection von 0,01 ccm Pilocarpin. Das vagotonische Krankheitsbild kann sich auf verschiedene Vagusabschnitte beziehen; es gehören hierzu das Asthma bronchiale, die Darmkolik, die individualisirten Formen der Herzneurosen, die Angina pectoris vasomotoria, endlich die Hypermotilität des Magens mit gesteigerter Magensaftsecretion. In allen diesen Fällen könnte für die Richtigkeit der Auffassung der Autoren die Wirksamkeit der Adrenalininjection sprechen.

Gleichzeitig wurde eine grössere Beachtung der Blutzusammensetzung geschenkt, indem man für die beiden entgegengesetzten Krankheitszustände zwei typische Blutbilder zu begründen suchte.

Bereits im Jahre 1892 suchte Neusser (Wiener klin. Wochenschr. No. 3 u. 4) auf Grund der spärlichen Versuche Dr. Ludwig's die quantitative Zunahme der eosinophilen Blutkörperchen nach einer Pilocarpininjection beim Menschen und beim Kaninchen durch die Vagus erregende Wirkung des Mittels zu erklären. Heute nennen die Autoren als eine diametral entgegengesetzte Erscheinung das Verschwinden der Eosinophilie nach Adrenalin- und Atropininjectionen (Bertelli, Falta und Scheeger). Ausserdem suchte man zwei Analogien zu begründen, und zwar eine neutrophile Leukocytose für die Sympathicusreize und eine Lymphocytose für die Vaguserregung.

Ohne auf die Kritik der so geschickt zusammengestellten Thatsachen einzugehen, und uns auf die Hervorhebung der interessanten Mittheilung L. Müller's (Verhandl. d. deutschen Congr. f. innere Med. 1910) beschränkend, der in den beiden Vagusganglien, obwohl in spärlicher Anzahl, die für die Kopfganglien des Sympathicus typischen multipolaren



Ganglienzellen fand, hielten wir es für interessant, die auf die Blutzusammensetzung sich beziehenden Angaben der älteren Autoren von dem neuen klinischen Standpunkte aus zu prüfen.

Unsere Versuche haben wir gemeinsam angestellt, indem wir die möglichste Präcision der Technik anstrebten. Das Blut wurde nach Jenner gefärbt; in jedem Trockenpräparat zählten wir bis 1000 Leukocyten, indem jeder von uns die Hälfte der Arbeit ausführte, um jeden subjectiven Einfluss bei der Beurtheilung der Ergebnisse auszuschliessen. Das Zählen bis 100 und bis 200 konnte nach unserer Ansicht zu keinem sicheren Resultate führen angesichts der spärlichen Zahl der eosinophilen Blutkörperchen im Blute.

Unsere Versuche umfassen Experimente an Menschen und an Meerschweinchen, deren Blutgehalt an eosinophilen Leukocyten die grösste Aehnlichkeit mit dem menschlichen Blut aufweist.

Uebergangsformen und Ehrlich'sche Zellen haben wir in unseren Zusammenstellungen zu den grossen Lymphocyten gerechnet, so wie beim Meerschweinchen die die sogenannten Kurloff'schen Gebilde enthaltenden Lymphocyten.

Wir haben im Ganzen 36 Versuche angestellt: 13 an Menschen, 23 an Meerschweinchen. Sie bestanden in der subcutanen Injection von Adrenalin, Atropin und Pilocarpin, als den für die betreffenden Nerven typischen Erregungsmitteln, und in der Vagus- und Sympathicusreizung mit Wechselstrom. In allen Fällen wurde das Blutbild vor und nach dem Eingriff untersucht.

In den Adrenalinversuchen haben wir 1 ccm chlorsaures Adrenalin Takamine 1:1000 (Parke, Davis u. Co), oder $^1/_4$ ccm synthetisches Adrenalin (1:1000) von Meister, Lucius und Brünning injicirt. Die Dosis war beim Menschen und beim Meerschweinchen gleich gross. Die Zahl der Experimente beträgt an Menschen 7, an Meerschweinchen 8. In der ersten Tabelle sind die Ergebnisse der Versuche an Menschen zusammengestellt. Es lassen sich daraus folgende Schlüsse ziehen. Während die rothen Blutkörperchen unter dem Einfluss der Injectionen weder qualitative noch quantitative Veränderungen aufwiesen, war es anders mit den Leukocyten. (Die Untersuchungen sind jedoch zu spärlich, um Schlüsse zu ziehen.) Die Zahl derselben bleibt ebenfalls unverändert, nur in 2 Versuchen lässt sich eine Neigung zur Zunahme der Zahl feststellen. Anders ist es mit dem gegenseitigen Verhältniss von verschiedenen Leukocytenarten zueinander. Die Zahl der Neutrophilen nimmt in allen Versuchen zu und der Zuwachs beträgt 2 Stunden nach der Injection 10 pCt. der Anfangszahl. Das geschieht auf Kosten sowohl der kleinen als der grossen Lymphocyten. Gleichzeitig sinkt in allen Versuchen die Zahl der eosinophilen Leukocyten, und zwar unter 1 pCt.

In der Tabelle II finden wir in den Versuchen 8 bis 13 die Ergebnisse der Adrenalininjection an Meerschweinchen mit einer ähnlichen Veränderung des Blutbildes. Das Procent der Neutrophilen hat zugenommen, ebenfalls auf Kosten der Lymphocyten. Angesichts der relativ erheblich höheren Injectionsdosis tritt selbstverständlich die Erscheinung in gesteigertem Maasse auf. Die Zunahme der Neutrophilen beträgt im

Tabelle I. Adrenalininjection an Menschen.

No. des Versuches			Zahl der Leukocyten in 1 cmm	Zahl der rothen Blutkörperchen in 1 cmm	pCt. Hb	pCt. der Neutrophilen	pCt. der Eosinophilen	pCt. der Basophilen	pCt. der kleinen Lymphocyten	pCt. der grossen Lymphocyten u. d. Uebergangsform.
1	B. H., 48 J., Cholelithiasis. 11. 1. 10 Adrenalin P. D. subcutan	vor	5000	5 470 000	70	66,5	2	0,5	18,5	12,5
		nach 9 Std.	—	—	—	74,7	0,3	0,1	17,6	7,3
2	M. N., 32 J., Varices. Thrombophlebitis. 18. 1. 1 ccm Adrenalin P. D. 0,1 pCt. subcutan	vor	5600	4 984 000	100	60	1,2	0,3	24,2	14,3
		nach 6 Std.	—	—	—	69,2	0,3	—	24,4	6,1
3	K. M., 70 J., 19. 1. 1 ccm Adrenalin P. D. 0,1 pCt. subcutan	vor	7800	3 840 000	—	82,6	1,6	0,4	8,8	6,6
		nach $2^1/_2$ Std.	7800	—	—	92	0,4	0,4	4,5	2,7
		nach 24 Std.	—	—	—	82,1	1,5	0,4	7,2	8,8
4	Dr. W. S., 26 J. 16. 3. 1 ccm Adrenalin P. D. 0,1 pCt. subcutan	vor	4200	5 590 000	—	52,9	2,7	0,5	32,3	11,6
		nach 3 Std.	5600	5 270 000	—	72,3	0,8	0,3	16,9	9,7
		nach 24 Std.	4400	4 500 000	—	51,5	3,4	0,9	29,8	14,4
5	Dr. P. W., 26 J. 30. 3. $^1/_4$ ccm Adrenalin synthet. 0,1 pCt. subcutan	vor	4000	4 430 000	—	63,1	6,2	0,6	22,7	7,4
		nach 2 Std.	4000	4 530 000	—	74,3	3,4	0,5	15,8	6
		nach 24 Std.	4200	4 270 000	—	68,6	6,5	0,8	18,8	5,3
6	Dr. M., 24 J., 5. 5. $^1/_4$ ccm Adrenalin synthetisch, 0,1 pCt. subcutan	vor	4600	5 460 000	95	49,4	3	0,5	41,1	6
		nach 2 Std.	4900	—	—	59,6	1,8	0,1	33,7	4,8
		nach 24 Std.	5800	—	—	59,6	2,5	0,1	27,4	10,4
7	Dr. W. Z., 30 J., 2. 5. $^1/_4$ ccm Adrenalin synthet. 0,1 pCt. subcutan	vor	6200	6 190 000	—	56	4,7	0,3	34,8	4,2
		nach 2 Std.	5700	—	—	62,9	1,6	0,2	30,4	4,9
		nach 24 Std.	4500	6 230 000	—	52,4	5,1	0,2	36,9	5,4

Durchschnitt 30 pCt.; es kommt zu einer Leukocytose mitunter mit 20000 Leukocyten in 1 cmm. Die Zahl der Eosinophilen nimmt constant ab, und nur einmal finden wir eine geringe Zunahme derselben 2 Stunden nach der Injection und einmal eine Zunahme um 12 pCt. nach 24 Stunden.

In den Versuchen 14 und 15 wurden kleine (0,2) Adrenalingaben (1 pM.) täglich 8 Tage lang Meerschweinchen injicirt und das Blut 36 Stunden nach der letzten Injection untersucht, um festzustellen, ob das Adrenalin dauernde Veränderungen im Blute hinterlässt. Die Ergebnisse dieser beiden Versuche waren negativ, nur die Zahl der eosinophilen Leukocyten schien in beiden Fällen zuzunehmen.

Bei dieser Gelegenheit wollen wir 2 Versuche der Tabelle III besprechen, mit Atrophininjection an Menschen, und zwar in der Dosis von 0,00025 und 0,0008 schwefelsaurem Atropin. In beiden Fällen fanden wir keine Wirkung auf die Zahl der Leukocyten und ähnlich wie bei den Adrenalinversuchen eine Neigung zur Zunahme der Neutrophilen auf Kosten von Lymphocyten. Die Zahl der eosinophilen Leukocyten nimmt in beiden Versuchen nach der Injection ab.

Wir gehen nun über zur Besprechung der Pilocarpinversuche. In den Versuchen 18 bis 20 blieb das Verhältniss der Lymphocyten unverändert; der Versuch 21 zeigt aber eine Verschiebung der Proportion im Sinne einer Zunahme der Lymphocyten und Abnahme der Neutrophilen; die Untersuchung wurde in diesem Versuch $^1/_2$ Stunde nach der Injection ausgeführt. Leukocytose fehlt. Dagegen in den 5 Versuchen an Meer-



Tabelle II. Adrenalininjection an Meerschweinchen.

No. des Versuches			Zahl der Leukocyten in 1 cmm	pCt. der Neutrophilen	pCt. der Eosinophilen	pCt. der Basophilen	pCt. der kleinen Lymphocyten	pCt. der grossen Lymphocyten u. d. Uebergangsform.	Bemerkungen.
8	4. 4. 1 ccm Adrenalin P. D. 0,1 pCt. subcutan	vor	2 800	34,6	13,8	—	40,8	10,8	—
		nach 3 Std.	15 000	50,6	7,2	0,3	35,6	6,3	
		nach 24 Std.	6 800	57,1	2,3	0,4	27	13,2	
9	28. 4. idem	vor	3 600	51,9	2,4	0,1	40,7	4,9	Tod nach 5 Tagen (Peritonitis)
		nach 2 Std.	11 100	84	2,7	0,1	12,2	1	
		nach 24 Std.	5 000	82,5	—	—	10,5	7	
10	29. 4. idem	vor	5 000	44,2	2,9	0,1	48,4	5,4	—
		nach $2\frac{1}{2}$ Std.	8 400	75,9	1,3	0,1	19,4	3,3	
		nach 24 Std.	8 600	44,7	15,9	0,1	33,7	5,6	
11	12. 4. $\frac{1}{4}$ ccm Adrenalin synthet. 0,1 pCt. subcutan	vor	5 600	33,3	1,7	0,2	62,8	2	—
		nach $2\frac{1}{2}$ Std.	10 000	68,3	2,2	0,1	27,2	2,2	
		nach 24 Std.	9 600	45,1	1,7	0,1	47,6	5,5	
12	4. 5. idem	vor	8 600	45,6	1	0,5	44,8	8,1	—
		nach $2\frac{1}{2}$ Std.	20 500	64,1	0,6	0,1	27,8	7,4	
		nach 24 Std.	9 000	40,8	0,5	0,3	50,2	8,2	
13	3. 4. idem	vor	4 800	28,7	6	0,9	53	11,4	—
		nach 2 Std.	9 800	74,6	3,3	0,5	17,4	4,2	
		nach 9 Std.	9 200	57,5	4	0,6	27,8	10,1	
		nach 24 Std.	12 400	70	4,6	0,4	20,1	4,9	
14	Vom 2. 5. bis 9. 5. täglich 0,2 ccm Adrenalin P. D. subcutan	vor	12 000	57,5	—	—	29,5	13	—
		11. 5. 36 Std. nach der Injection	5 900	45,7	0,8	0,1	44,9	8,5	
15	Vom 2. 5. bis 9. 5. idem	vor	7 700	22,7	6,6	0,1	61,4	9,2	—
		11. 5. 36 Std. nach der Injection	8 000	25,2	8,7	0,6	54,9	10,6	

schweinchen (22 bis 26, Tabelle IV) nimmt die Zahl der Lymphocyten nach einer Pilocarpininjection constant zu. Die Zunahme ist am stärksten in den Versuchen 25 und 26; die Blutentnahme erfolgte $\frac{1}{2}$ Stunde nach der Injection; wir finden hier gleichzeitig eine starke Leukocytose. Nach 24 Stunden bemerken wir eine relative quantitative Zunahme der neutrophilen Leukocyten constant bei Meerschweinchen auftreten, während dasselbe beim Menschen nur einmal angedeutet war. Aehnliche Ergebnisse hat auch die tägliche Pilocarpininjection in kleiner Dosis (0,001) 9 Tage lang mit der Blutuntersuchung 36 Stunden nach der letzten Einspritzung geliefert. Im Versuch 27 haben wir eine starke neutrophile Leukocytose, im Versuch 28 eine starke Neutrophilie ohne Leukocytose. In sämmtlichen Pilocarpinversuchen nahm die Zahl der Eosinophilen nach der Injection ab, nur im ersten Versuch finden wir eine Zunahme um 1 pCt. In den chronischen Versuchen (27 und 28) ist die Eosinophilenabnahme sehr stark. In den 2 letzten Versuchen der Tabelle III constatiren wir eine Leukocytose in Folge der Aetherinhalation, und zwar von neutrophilem Charakter. Die Zahl der Eosinophilen ist in dem einen Versuch deutlich herabgesetzt, in dem zweiten etwas gesteigert. Die Versuche sind zum Vergleich angestellt worden.

Tabelle III. Atropin- und Pilocarpininjection an Menschen.

No. des Versuches			Zahl der Leukocyten in 1 cmm	Zahl der rothen Blutkörperchen in 1 ccm	pCt. Hb	pCt. der Neutrophilen	pCt. der Eosinophilen	pCt. der Basophilen	pCt. der kleinen Lymphocyten	pCt. der grossen Lymphocyten u. d. Uebergangsform.
16	Dr. W. S., 28 J., 21. 3.	vor	4200	5 650 000	90	55,9	2,9	0,7	29	11,5
	0,0008 Atrop. sulph.	nach $2^1/_2$ Std.	3400	5 830 000	—	61,4	2	0,5	27,8	8,3
	subcutan	nach 24 Std.	3000	5 510 000	—	55,7	2,4	0,9	30,7	10,3
17	Dr. P. W., 26 J., 5. 5.	vor	6000	4 270 000	—	50,5	12,4	0,8	30,4	5,9
	0,00025 Atrop. sulph.	nach 2 Std.	6400	—	—	62,5	5,2	0,1	25.9	6,3
	subcutan	nach 24 Std.	7100	—	—	59,9	6,6	1,3	26,6	5,6
18	Dr. W. S., 28 J., 14. 3.	vor	4000	6 210 000	90	48,2	3,2	0,5	28,4	19,7
	1 ccm 1 proc. Pilocarpin	nach 3 Std.	3400	5 400 000	93	51,2	2,2	0,2	31,2	15,2
	subcutan	nach 24 Std.	6200	6 480 000	91	48,3	1,7	0,7	37,4	11,9
19	Dr. J. N., 26 J., 16. 3.	vor	2400	5 770 000	96	57,6	3,7	0,6	24,3	13,8
	idem	nach 3 Std.	2600	5 500 000	—	56,6	2,7	1,1	26.2	13,4
		nach 24 Std.	5600	4 820 000	—	57,5	1,1	1,1	28,3	12
20	Dr. P. W., 26 J., 20. 3.	vor	5000	5 170 000	83	57,1	9	0,9	22,5	10,5
	idem	nach 3 Std.	6000	4 980 000	—	61,8	6,1	0,3	22	9,8
		nach 24 Std.	5600	4 370 000	—	66,9	6,9	0,4	18,9	6,9
21	Dr. W. S., 28 J., 16. 5.	vor	7400	—	—	75	4	0,5	17	3,5
	idem	nach $^1/_2$ Std.	6700	—	—	68,5	2,5	2,0	24	3

Wir gehen nun über zu den Versuchen der Tabelle V, d. h. zum Blutbild im Gefolge der Reizung des freigelegten Vagus- bezw. Sympathicusstammes. In allen Versuchen sowie im Controlversuch 36 ist die Blutveränderung gleich; es tritt eine neutrophile Leukocytose auf, als Folge des Operationseingriffes auf Kosten der Lymphocyten mit einer gleichzeitigen Abnahme der eosinophilen Leukocyten. In den Versuchen am Sympathicus lässt sich keine Wirkung constatiren weder auf die Zunahme der eosinophilen noch der lymphoiden Blutkörperchen. Die Zahl derselben sinkt ebenso stark wie in den Versuchen am Vagus.

Wir haben somit unsere sämmtlichen Versuche besprochen und wollen wir uns nun mit der Systematisirung der erzielten Ergebnisse befassen.

In erster Linie müssen wir auf die Wirkung der Adrenalininjection auf das Blut beim Menschen und Thier eingehen. In Uebereinstimmung mit den Experimenten der älteren Autoren (Falta, Berterelli) finden wir beim Meerschweinchen eine starke Leukocytose vorwiegend neutrophiler Art, während beim Menschen nur die Zahl der Neutrophilen ohne Leukocytose zunimmt, was sich durch die kleinere Dosis leicht erklären lässt. Zu gleicher Zeit sehen wir in allen Versuchen eine Abnahme der Eosinophilen. Wir sind aber weit davon entfernt, dieser Abnahme eine specifische Bedeutung zuzuschreiben. Es genügt zu bemerken, dass jede neutrophile Leukocytose von einer Abnahme der eosinophilen Leukocyten begleitet wird, dass wir sie gewöhnlich unter dem Einfluss von vielen die Zahl der Leukocyten im Blute steigernden Mitteln zu sehen pflegen. Es genügt, das klinische Studium von C. Stäubli „Die klinische Bedeutung der Eosinophilie“ (Ergebn. d. inneren Med., Berlin 1910) zu



Tabelle IV. Pilocarpininjection und Aetherinhalation an Meerschweinchen.

No. des Versuches			Zahl der Leukocyten in 1 cmm	pCt. der Neutrophilen	pCt. der Eosinophilen	pCt. der Basophilen	pCt. der kleinen Lymphocyten	pCt. der grossen Lymphocyten u. d. Uebergangsform.	Bemerkungen
22	8. 4. 0,01 Pilocarpin subcutan	vor	4 800	59,5	3,9	—	31,1	5,5	—
		nach $2^1/_2$ Std.	—	51,7	3,1	—	38,6	6,6	
		nach 24 Std.	10 800	67,4	2,4	0,1	25,6	4,5	
23	13. 4. idem	vor	6 900	41	2,9	0,1	48,8	7,2	Nach $2^1/_2$ Std. Tod
		nach $2^1/_2$ Std.	8 000	27,1	3,9	0,1	62,2	6,7	
24	1. 5. 0,005 Pilocarpin subcutan	vor	8 900	24,2	23,3	0,2	46,7	5,6	Nach 24 Std. Tod
		nach 3 Std.	9 500	42,9	11,8	0,2	39,6	5,5	
		nach d. Tode	8 400	68,1	1,5	—	25,3	5,1	
25	12. 5. idem	vor	4 100	54	2,7	0,1	37,8	5,4	Kernhaltige Erythr. von 3 auf 4 pro 1000
		nach $^1/_2$ Std.	—	35,9	1,8	0,2	53	9,1	
26	12. 5. idem	vor	7 700	25,8	8,6	0,3	37,2	28,1	Kernhaltige Erythr. von 5 auf 10 pro 1000
		nach $^1/_2$ Std.	17 600	17,7	6,5	0,2	51,6	24	
27	Vom 2. 5. bis 9. 5. 0,001 Pilocarpin subcutan täglich	vor	6 300	46,4	9,6	0,2	32,4	11,5	—
		11. 5. nach 36 Std.	22 600	60,1	4,4	0,1	26,3	9,1	
28	Vom 2. 5. bis 9. 5. idem	vor	8 200	27,4	10,1	0,1	51,2	11,2	Starke Polychromatophilie; bei der zweiten Untersuchung Granulocyten
		11. 5. nach 33 Std.	5 700	65,1	1,8	—	25,4	7,7	
29	21. 3. 10 Minuten lange Aetherinhalation	vor	—	39,3	10,9	1,4	40	8,4	—
		nach $^1/_2$ Std.	—	49,6	13,3	1,4	28,9	6,8	
30	22. 3. idem	vor	6 200	34,8	12,5	1,6	38,8	12,3	—
		nach 2 Std.	13 600	70,5	7,5	0,9	14,6	6,5	

erwähnen und das Schema der Wirkung der Injection von abgetödteten Mikroben näher zu betrachten, wo die Curve der Zunahme der Leukocytenzahl parallel mit der Eosinophilenabnahme verläuft. Die Gipfel der entsprechenden Zu- und Abnahme entfallen auf denselben Zeitpunkt und nach der Rückkehr der Leukocytencurve zur Norm entsteht sogar eine reactive Eosinophilie in der zweiten Curve. Wenn wir aber diese Eosinophilenabnahme in Bezug auf die schwach ausgesprochene Neutrophilie bezw. Leukocytose näher zu erklären suchten, so könnten wir zu naheliegenden Vermuthungen kommen, welche auf Grund längst beobachteter und allgemein bekannter Thatsachen eine gewisse Wahrscheinlichkeit für sich hätten. Wir meinen damit die Neigung der eosinophilen Leukocyten zur localen Anhäufung in der Nachbarschaft von parenchymatösen Blutungen, von adenoiden Geschwülsten, im Lungengewebe während der Anfälle von Angina pectoris mit einer gleichzeitigen Abnahme derselben Elemente im Blute, ferner in der Darmmucosa während der Kolik etc. Aus diesem Grunde dürfte für uns eine analoge Motivirung der Adrenalinwirkung keineswegs befremdend sein. Immerhin müssten wir stets die Möglichkeit einer localen Anhäufung der eosino-

Tabelle V. Wechselstromreizung der freigelegten Nn. vagus und sympathicus.

No. des Versuches			Zahl der Leukocyten in 1 cmm	pCt. der Neutrophilen	pCt. der Eosinophilen	pCt. der Basophilen	pCt. der kleinen Lymphocyten	pCt. der grossen Lymphocyten u. d. Uebergangsform.
31	3. 4. Vagusreizung 15 Minuten lang bei Meerschweinchen	vor	4 600	39,2	5,1	0,3	42,8	12,6
		nach $2^1/_2$ Std.	9 200	58,4	3,6	0,3	25,8	11,9
		nach 18 Std.	9 000	47,8	3,4	0,2	35,4	13,2
32	5. 4. idem	vor	5 200	30,6	1,5	0,1	59,2	8,6
		nach $2^1/_2$ Std.	11 200	58	1,4	—	35,9	4,7
		nach 18 Std.	8 600	35	0,9	0,2	58	5,9
33	1. 5. idem	vor	7 900	33,8	6,6	0,2	53,1	6,3
		nach 2 Std.	8 000	62,2	7,4	0,5	24,5	5,4
		nach 16 Std.	—	35,9	5,6	0,3	53	5,2
34	7. 4. Sympathicusreizung 15 Min. lang	vor	3 800	36,3	0,8	0,4	54,6	7,9
		nach 2 Std.	4 000	63,5	0,8	0,1	31,9	3,7
		nach 18 Std.	10 400	64,3	0,3	—	31,9	3,5
35	27. 4. idem	vor	5 400	40,2	11,1	0,5	44,2	4
		nach 2 Std.	11 200	74	7,4	0,7	15,3	2,6
		nach 16 Std.	8 400	64,5	14,2	0,6	17,5	3,2
36	Controloperation ohne Reizung	vor	8 200	36,2	0,8	—	57,7	5,3
		nach 2 Std.	—	82,1	0,1	—	12,3	5,5
		nach 24 Std.	3 400	53,4	0,2	—	36,1	10,3

philen Leukocyten experimentell ausschliessen bevor wir zu einer anderen Erklärung der betreffenden Thatsache greifen dürften.

Eine längere Verabreichung von Adrenalin hat bei unseren Meerschweinchen keine Veränderung im Blutbild erzeugt. Die auftretende Eosinophilie dürfte man als reactiv betrachten.

Ganz ähnliche Veränderungen im Blutbilde erzeugt die Atropininjection, was ebenso gut im Sinne einer Wirkung auf nervösem Wege wie einer chemischen gedeutet werden kann.

Das Blutbild nach Pilocarpininjection bietet eine grössere Mannigfaltigkeit; wir erblicken hier eine rasch auftretende Lymphocytose, d. h. eine relative Lymphocytenvermehrung, welche schon nach 3 Stunden sich zurückzubilden pflegt, um den Platz einer neutrophilen Leukocytose zu räumen. Die Zahl der Leukocyten nimmt gewöhnlich zu, aber die Feststellung dieser Thatsache wird dadurch etwas erschwert, dass aus den unter der Pilocarpineinwirkung stark verengerten Gefässen die Blutentnahme zur Leukocytenzählung sich nicht immer ausführen lässt. Die neutrophile Leukocytose stellt sich ebenfalls ein nach 8tägiger Pilocarpininjection, auch wenn die Blutentnahme zur Untersuchung erst 30 Stunden nach der letzten Einspritzung stattfindet. Hier beobachteten wir gleichfalls keine Zunahme der eosinophilen Leukocyten, sondern constant eine Abnahme derselben sowohl im Stadium der Lymphocytose wie während der Neutrophilie.

Um nun zu den Versuchen der Tabelle V überzugehen, müssen wir den absolut negativen Ausfall derselben constatiren, trotzdem, dass wir in derselben Zeit nach der Adrenalin- und Pilocarpininjection bei Meer-



schweinchen immer einen deutlichen Unterschied in der Wirkung dieser beiden Mittel feststellen konnten. Zwar können diese Versuche wegen der sich gleichzeitig in Folge des operativen Eingriffes einstellenden neutrophilen Leukocytose keinen Anspruch auf einen zwingenden Beweis erheben, es mag aber hervorgehoben werden, dass es uns nicht gelungen ist, den erwarteten Einfluss der Nervenreizung auf das Blutbild nachzuweisen.

Wir möchten nun kurz die Ergebnisse unserer Untersuchung zusammenfassen, so wie sie sich nach unseren heutigen Kenntnissen auf diesem Gebiete systematisiren lassen, indem wir nochmals unsere in allen Versuchen identische Technik und das Anstreben der möglichst genauen Zählung betonen. Folgendes ist von uns festgestellt worden:

1. Das Adrenalin erzeugt im Blute eine Neutrophilie, bezw. eine neutrophile Leukocytose, welche schon nach 24 Stunden verschwindet.
2. Das Pilocarpin erzeugt bereits nach 20 Minuten eine Lymphocytose, welche nach 3 Stunden den Platz einer neutrophilen Leukocytose räumt.
3. Das Atropin wirkt dem Adrenalin ähnlich, indem es eine neutrophile Leukocytose erzeugt.
4. Die Zahl der eosinophilen Leukocyten war in allen Versuchen herabgesetzt, besonders nach Adrenalininjection.
5. Die Reizung der freigelegten Nervenstämme hat ein negatives Resultat im Sinne einer Wirkung dieser Eingriffe auf die Blutzusammensetzung ergeben.

Wir möchten hier noch den Ausdruck unserer persönlichen Ueberzeugung geben, dass es immer viel wahrscheinlicher ist, eine directe chemische Reizwirkung der betreffenden Substanzen auf die blutbildenden Organe (Chemotaxis?) anzunehmen, welche dadurch zu einer Reaction gezwungen werden, als einen complicirteren Weg zur Erklärung der im Blute nachweisbaren Veränderungen zu betreten. Von diesem Standpunkte aus betrachtet möchte das Pilocarpin einen Reiz vorwiegend für die Lymphkörperchen in das Blut entsendenden Organe und erst nachträglich für die die neutrophilen Leukocyten erzeugenden Organe bieten, während das Adrenalin ausschliesslich auf die letztere Gruppe von Organen wirkt.

Zum Schluss möchten wir unseren Dank Herrn Prof. Dr. W. Jaworski für die Ueberlassung des Materials seiner Klinik und Herrn Dr. St. Welęcki für die Anweisungen und den Beistand bei den operativen Eingriffen an Thieren aussprechen.



XXIV.

Aus der II. medicinischen Universitäts-Klinik in Berlin
(Director: Geh.-Rath Prof. Dr. Kraus).

Beiträge zur Frage der Umsatzminderungen und -mehrungen in ganzen Tagesversuchen.

(Muskelarbeit, Kostzulage, Hautreize.)

Von

Prof. **von Bergmann,** und Dr. **Mariano Castex**

Director der inneren Abtheilung des städt. Krankenhauses Altona. (Buenos-Aires).

Jedem, der sich mit der Grösse des 24stündigen Umsatzes mittelst der Methodik grosser Respirationskammern befasst, ist es geläufig, wie leicht Vergleichswerthe unter nur annähernd gleichen Bedingungen zu erhalten sind. Wir meinen die Thatsache, dass die Zahlen z. B. für den sogenannten wahren Calorienumsatz in 24 Stunden bei ungefähr gleicher Grösse der Eiweisszufuhr und der gesammten Calorienzufuhr, und bei nur ganz ungefähr gleichbleibender musculärer Thätigkeit in der Respirationskammer ganz auffallend übereinstimmend sind.

Folgt man den Anschauungen der Schule von Zuntz, so wird man sich sagen müssen, dass zum gleichbleibenden Grundumsatze sich die Steigerungen infolge von Nahrungsaufnahme und infolge von Muskelarbeit derart hinzu addiren, dass die Summe schliesslich immer wieder die gleiche wird. In der That scheint es möglich, dass etwas lebhaftere Bewegungen in der Kammer durch eine Periode grösserer Ruhe wiederum compensirt werden. Wir können trotzdem nicht leugnen, dass die Gleichheit der Umsatzgrösse bei einer Versuchsanordnung, die naturgemäss die musculären Bewegungen nur sehr wenig gleichartig dosiren lässt, nicht voll befriedigend erscheint. Man ist versucht, eine Einstellung auf ein Umsatzniveau anzunehmen, d. h. eine Art Regulation des Organismus, der vor Allem bei sogenannter Erhaltungsdiät bestrebt ist, mit gleichen Umsatzgrössen zu wirtschaften. Rubner's Anschauungsweise, der bei Umsatzsteigerungen in einem Gebiete, z. B. den Muskeln, an eine compensatorische Einsparung von Wärmeproduction in anderen Gebieten denkt, die sogenannte compensatorisch einsparbare Wärme, legt diesen Gedanken einer Tendenz zu constantem Niveau nahe, ohne dass wir für das angedeutete Problem die Compensationstheorie direct anwenden dürften.



Das Auffällige jenes constanten Umsatzniveaus, das dem Einen von uns (v. Bergmann) bei seinen längeren Versuchsreihen (Myxödem und Fettsucht) begegnete, wurde Ausgangspunkt der nachstehenden Untersuchungen.

Da inzwischen keine Gelegenheit genommen wurde, auf die Berücksichtigungen einzugehen, die v. Bergmann's Arbeit (1) durch v. Noorden (2) wie durch Loewy und Hirschfeld (3) erfahren hat, möge als Einleitung zu den folgenden Versuchsergebnissen ein Eingehen auf diese Autoren gestattet sein. Zwar haben wir uns hier in keiner Weise mit dem Fettsuchtproblem zu befassen, wohl aber mit der Frage der Grösse des Umsatzes und seiner Abhängigkeit von den Umsatz mehrenden Geschehnissen, und gerade in Bezug auf diese Punkte besteht eine wie uns scheint leicht zu beseitigende Controverse.

v. Noorden's ausführliches Eingehen auf diese Arbeit ist um so erfreulicher, als er in Bezug auf den ganzen Tenor in der Argumentation v. Bergmann's ausführt, dass trotz abweichender Auffassung über das Vergleichsmaass der Umsatzgrösse und trotz gewisser Bedenken der Berechnungsart überhaupt die Zahl, die v. Noorden als die wahrscheinlich richtigste der ganzen Versuchsreihe bezeichnen muss, erheblich unter dem berechneten Wahrscheinlichkeitswerth bei normaler Umsatzgrösse liegt. „Man hat sie auch nach dieser Berechnung unbedenklich als krankhaft niedrig anzuerkennen". Die Streitfrage, auf welches Einheitsmaass Werthe bezogen werden sollen, auf Kilogramm, auf Oberfläche, endlich auf ein Längenmaass mit gewissen Rechnungszuschlägen, wie v. Noorden es will, kann uns hier nicht beschäftigen. Es ist für das Folgende irrelevant, da beim selben Individuum unter wechselnden Bedingungen die Wirkung dieser Bedingungen studirt wird, und nur das soll im Folgenden geschehen. Ist ja so glücklicherweise die grosse Unsicherheit der Berechnung umgangen, von der ja v. Noorden zugiebt, dass v. Bergmann ihre Schwierigkeit in hohem Maasse empfunden habe. v. Bergmann hat auch diese Argumentation für die Fettsucht verwendet und die auffallenden Schwankungen in 24 stündigem Umsatzniveau bei einzelnen solchen Individuen hervorgehoben. Es ist von ihm im Handbuch der Biochemie (5) bezüglich dieser Beobachtungen gesagt: „Dennoch bleibt es in hohem Maasse erwünscht, weitere Belege für solche Umsatzschwankungen zu erbringen, da ja in der Regel grössere Schwankungen im 24 stündigen Umsatze (scilicet: ceteris paribus) nicht vorkommen. Es handelt sich vorläufig nur um drei 24 Stundenversuche mit so stark erniedrigtem Umsatz."

Demgegenüber betont Loewy (4) in einer Abhandlung über die Constanz des Erhaltungsumsatzes bei gesunden Menschen, dass fast durchgehend eine geradezu auffällige Constanz der Erhaltungswerthe selbst über Jahrzehnte hin festzustellen ist. v. Bergmann befindet sich da in glänzender Uebereinstimmung mit ihm. Loewy bringt nun aber gerade vereinzelte Fälle, wo der Grundumsatz in verschiedenen Jahren 20 pCt. und mehr auseinanderliegt. Freilich geschieht das anscheinend nicht schnell von einem Tage zum andern. Immerhin selbst der Grundumsatz allein (ein Theil des 24 Stundenumsatzes) kann gewaltige Schwankungen ge-

rade nach Loewy zeigen. Erinnern wir uns, dass beim Basedow von einem Tag zum andern mächtige Unterschiede der Umsatzgrösse vorkommen und fast ebenso beim Myxoedem, so ist an sich v. Bergmann's Feststellung der raschen Umsatzschwankungen bei einzelnen fetten Individuen für einen Autor, dem der Einfluss innerer Secretionen so geläufig ist, wie v. Noorden, nichts so absolut Befremdendes, dass die Resultate durch uncontrolirte Fehler erklärt werden müssten.

Auch im Problem der niedrigsten Umsatzgrössen scheint uns eine leicht zu behebende Unklarheit vorhanden. Es kommt nicht darauf an, wer den Record schlägt, die niedrigste Umsatzgrösse aufzufinden, in dem Sinne scheinen Loewy und Hirschfeld besonders erfreut, Zahlen gefunden zu haben, die noch niedriger sind, nicht nur als die v. Bergmann's, sondern als alle bisher gefundenen Werthe, und auch bei v. Noorden wird, wie es v. Bergmann scheint, doch eine zu grosse Bedeutung der Frage beigelegt, ob die Werthe wirklich tiefer sind, wie die je bei irgend einem nicht fettsüchtigen Individuum gefundenen. Dass diese Fragestellung falsch ist, haben Loewy und Hirschfeld offenbar gesehen, denn sie citiren: „Wir können daher nur mit folgendem Satz v. Bergmann's übereinstimmen. Es giebt besonders niedrige Umsatzwerthe bei einzelnen Individuen, und darin liegt ein disponirendes Moment zur Fettsucht.“ Es braucht das Missverständniss in der Auffassung heute nicht mehr auseinander gesetzt zu werden, da es vor dem Erscheinen der Publication von Loewy und Hirschfeld im Handbuche der Biochemie durch v. Bergmann (5) aufgeklärt war, wovon die Autoren keine Kenntniss hatten. Es scheint uns aber zu dauernder Klärung wichtig, das dort durch v. Bergmann Ausgeführte nochmals zu bringen. „Ein weiterer Irrthum liegt ganz analog wie bei der Castration darin, dass man glaubt, Individuen mit geminderter Oxydationsenergie der Zellen müssten deshalb fettreich sein. Es ist klar, dass der Nachweis solcher Minderungen des Umsatzes nichts beweist, als die Existenz eines disponirenden Momentes, d. h. ein Individuum mit einem 24stündigen geringeren Bedarf als ein anderes würde unter absolut gleichen sonstigen Bedingungen Fett ansetzen, unter denen das andere nicht dazu im Stande wäre. . . . .“

„Damit verschwindet die Herabsetzung der Oxydationsenergie als eine Specificität für einen abgegrenzten Typus der Fettsucht, ja, als specifisch für die Fettsucht überhaupt. . . . .“

„Es ist nichts wie eine Umschreibung des Begriffes „geminderter Umsatz“, wenn wir ihn als disponirend zur Fettablagerung bezeichnen.“ Ob wir diese Minderung nun am magersten Individuum oder beim Fettsüchtigen finden.

„Beim Fetten ist die „Herabsetzung des Umsatzes“ deshalb, wie gesagt, viel schwerer zu erweisen, weil der Maassstab, auf den wir die Zahlen beziehen, ein besonders unsicherer ist. Es ist leichter, am normalen, muskelkräftigen Individuum diese Minderung des Umsatzes zu finden bzw. selbst zu zeigen, dass ein und dasselbe Individuum in seinem Umsatz variirt. Solche Thatsachen liegen bereits vor.“

„Da gezeigt ist, dass ein subnormaler Verbrauch in einem für die Stoffwechselmethodik oft geringen, für die Erklärung der Fettsuchtentstehung durchaus gewaltigen Maasse vorkommt, dass ferner unter Fällen mit subnormalem Verbrauch Fettsüchtige sind, bei denen ein herabgesetzter 24 Stundenumsatz sich nachweisen lässt, so ist für die Fettsucht ein geminderter Umsatz als bestehender ätiologischer Faktor zuzugeben.“

Wir verweisen noch auf die analogen Ausführungen der Seite 217 und 218 derselben Abhandlung, wo die Schwankungen im Grundumsatze bei verschiedenen normalen Individuen betont sind.

Mit einem sicher einzuräumenden Recht wird von der Zuntz-Schule betont, dass die Grösse des Sauerstoffbedarfes bei Ruhe und Nüchternheit von der Menge der lebenden Substanz abhängt, und dass deshalb Oberfläche, Körperlänge, Körpergewicht schlechte Vergleichsmaasse sind. Wir können aus den Erfahrungen der Kraus'schen Klinik heraus, vorwiegend fussend auf Analysen von Plesch, nur bestätigen, dass ceteris paribus bei schlecht entwickelter Musculatur oder der Behinderung in derjenigen Muskelthätigkeit, die sonst auch bei voller Körperruhe bestehen bleibt (Athemmusculatur), Sauerstoffwerthe pro Kilogramm und Minute gefunden werden, die wenigstens zum Theil an der unteren Grenze der Norm liegen. Solches wurde gefunden in Fällen von progressiver Muskeldystrophie, eine congenitale Myasthenie und Fälle von Bechterew mit thoracaler Starre.

Dass aber nicht die Menge des lebenden Protoplasmas allein maassgebend sein kann für die Oxydationsgrösse, ist klar und auch von Rubner schon betont worden. Es kommt auf die Reize an, die das Protoplasma treffen. Wiederum sei aus der gleichen Abhandlung v. Bergmann's citirt: „Dass auch ohne Aenderung der Körperzusammensetzung der gleich schwer und gleich gross bleibende Körper grösseren und geringeren Umsatz zeigen kann, beweist jeder Basedowkranke im häufigen Wechsel der Grösse seines Bedarfs oder ein Hund vor und nach der Castration bezw. der castrirte Hund nach Oophoringebrauch, das gebesserte und wieder kränker werdende Myxödem und vieles andere mehr. . . . Deshalb bleibt es willkürlich, für ähnliche Phänomene bei anderen Individuen diese Erklärung der Ab- und Zunahme lebender Substanz ohne Grund als einzig geltende heranzuziehen, da wir nun einmal wissen, dass z. B. Organe mit innerer Secretion auf die Regulirung des Umsatzniveaus beim selben Individuum ihren Einfluss üben, dass ferner Reize verschiedenster Art die Grösse des Umsatzes beeinflussen.“

Gerade weil wir hier solche die Grösse des Umsatzes beeinflussenden Reize zu besprechen haben, ist eine Klärung in dieser Auffassung unumgänglich nöthig.

Wir möchten uns viel eher wundern, dass so unendlich häufig, ja man kann sagen beim Gesunden fast immer der Grundumsatz constant bleibt, ja, wie oben auseinandergesetzt, gerade nicht nur der „Grundumsatz“, sondern auch das Umsatzniveau bei Erhaltungsdiät und ganz approximativ dosirter Muskelleistung (d. h. ruhigem Aufenthalt in der



Respirationskammer). Sollte nicht der Strom, der den Umsatz bedingenden Kräfte regulirt sein, etwa so, wenn man nach im Augenblick actueller Diction es bezeichnen will, dass Hormone, welche die Grösse des oxydativen Umsatzes anregen, für gewöhnlich ganz gleichmässig zufliessen? Es ist bekannt genug, dass Rubner sich die Umsatzgrösse auch abhängig vorstellt von der Grösse des Energieverlustes; in der Ruhe wird aber in der That der grösste Theil des Energieverlustes bedingt durch Leitung und Strahlung, d. h. Calorienabgabe an die Aussenwelt.

Wir kommen also über den Umweg einer Klärung der gegen den einen von uns erhobenen Einwände auf den Gedanken zurück, mit dem wir begannen. Für uns scheint die Grösse der Stoffzersetzungen gegeben durch die Regulation auf ein Niveau, so dass z. B. kleinere Sauerstoffverbrauchsunterschiede, wie sie in kurz dauernden Respirationsversuchen vorkommen, compensatorisch nivellirt werden.

Hierbei müssen wir auf den Einwand v. Noorden's gegen v. Bergmann's Arbeit zurückkommen, der als der schwerwiegendste erscheint. v. Bergmann findet bei Anwendung der Methodik des Voit-Pettenkoffer-Apparates im Hunger bei einer Patientin Werthe für den 24 Stunden-Umsatz, die nicht tiefer sind als Werthe nach Verabreichung einer nicht ausreichenden Kost. v. Noorden meint: „Wir hätten hier also das merkwürdige Resultat, dass die Verarbeitung der Nahrung den Energieumsatz des Körpers nicht nur nicht erhöhte, sondern eher herabdrückte. Dieses Resultat widerspricht so sehr allen bisherigen Feststellungen und einwandsfrei nachgewiesenen biologischen Grundgesetzen, dass v. Bergmann's Untersuchungen trotz aller darauf verwendeten Mühe und Sorgfalt einstweilen nicht als beweiskräftig angesehen werden dürfen. Das oben berichtete Resultat verstösst geradezu gegen das Gesetz von der Erhaltung der Kraft. Es würde voraussetzen, dass Arbeit geleistet wird ohne Energieumsatz."

Die einfache Erklärung, die v. Noorden in einer Fussnote selber giebt, dass ein wenig mehr Muskelruhe im 24 Stunden-Versuch (auch im 10 Stunden-Versuch) die Steigerung durch Nahrungszufuhr verdecken kann, ist eigentlich schon Rechtfertigung genug gegen seinen energischen, aber unberechtigten Vorwurf. v. Bergmann wollte in den Versuchen ja gerade das wissen, worauf es für die Klinik ankommt, ob im Tagesablauf sich etwas an der Umsatzgrösse änderte. Aber davon wollen wir absehen. Wir fragen nur eines: Werden die Vorwürfe, dass gegen biologische Grundgesetze gesündigt ist, dass Resultate gegen das Gesetz von der Erhaltung der Kraft verstossen und dass Arbeit geleistet sein soll ohne Energieaufwand, denn auch gegen Rubner erhoben? Wir lesen bei Rubner(6): „Die Wärmemenge, welche von einem gefütterten und einem hungernden Thier geliefert wird, kann ganz gleich sein."

„Meine schon früher mitgetheilten Untersuchungen haben bewiesen, dass unter Zugrundelegung des Gesammtkraftwechsels eine Steigerung desselben durch Nahrungszufuhr unter den gewöhnlichen Versuchsbedingungen nur bei Ueberschuss der Kost eintritt."

„Es giebt also Nahrungsaufnahme und Nahrungsresorptionen ohne

jegliche Aenderung des Energieumsatzes auch während der Verdauungsperiode."

„Andere Aufgaben, eine andere Methodik und andere Experimente würden aber die Frage erfordern, wenn man für kurze Zeitperioden eine vorübergehende Wirkung der Nahrungsaufnahme, eine Episode im Laufe unserer Lebensfunktionen während eines Tages nachweisen wollte . . ."

„Offenbar beziehen sich unsere persönlichen Erfahrungen alle mehr auf diese periodischen Bewegungen des Umsatzes im Laufe des Tages, von denen wir aber freilich nicht wissen, inwieweit sie durch compensirende Einflüsse wieder abgeglichen werden. Meine (Rubner's) Untersuchungen beziehen sich wesentlich . . . nur auf das quantitative Moment in Bezug zum Gesammtstoffwechsel eines Tages." Der letzte Satz gilt genau ebenso von den Untersuchungen v. Bergmann's, obwohl die Steigerung des O_2-Verbrauchs im Gebiete physikalischer Regulation, d. h. beim Menschen, eher zum Ausdruck kommt.

Aber auch Magnus-Levy, der gewiss nicht als Parteigänger Rubner's gilt und v. Noorden's Stoffwechselauffassung aus vielen Gründen nahe steht, sagt: „Im Hunger ist der Umsatz etwas geringer als bei mittlerer Kost, so bei Ranke um 100 Calorien, in den Versuchen von Pettenkoffer und Voit im Mittel um 330, bei Atwater's Assistenten I. C. W. um etwa 210 Calorien. Das sind kaum 10 pCt. des gesammten Calorien-Umsatzes, Werthe, die fast innerhalb der Fehlergrenzen fallen."

Rubner ist vielleicht am wenigsten von allen lebenden Forschern geneigt, gegen das Gesetz von der Erhaltung der Energie zu sündigen. Will v. Noorden ihm diesen Vorwurf nicht machen, muss er auch den gegen v. Bergmann erhobenen fallen lassen. Das Beispiel ist lehrreich gerade für uns Kliniker, als Hinweis, dass die Resultate der 24stündigen Untersuchungen vor allem für unser klinisches Denken maassgebend werden sollten. Für die klinisch maassgebenden Bilanzen gehen uns nur jene Mehrungen und Mindernngen etwas an, die die Tendenz zur Nivellirung des Umsatzes durchbrechen, so dass der 24 Stunden-Umsatz sich ausserhalb der Fehlerquellen gemehrt oder gemindert zeigt.

So ist zu constatiren, dass in Bezug auf die Minderungen des Umsatzes in den letzten Jahren ganz entschiedene Klärungen eingetreten sind. Es hat, gerade durch die eben besprochenen Divergenzen veranlasst, die Schule von Zuntz Minderungen des Umsatzes publicirt, die die Breite normaler Werthe so stark vermehrt haben, dass der Bedarf nunmehr für vergleichbare Individuen als recht erheblich verschieden erscheint. Auch wir haben im Laufe der Zeit, wie wir gern zugeben, unsere Anschauungen in Bezug auf das Fettsuchtsproblem vertieft und schon im Handbuch der Biochemie einen einsichtigeren Standpunkt gegen früher vertreten. Bei der constitutionellen Fettsucht sehen wir heute, wie das anderwärts auseinandergesetzt ist, als das Herrschende an: eine in ihrer Ursache ungeklärte Tendenz zur Fettgewebswucherung [sogenannte lipomatöse Tendenz v. Bergmann's (5)]. Wie



dabei die Ersparungen zum Zwecke der Fettgewebsmehrung erübrigt werden, ist etwas Secundäres. Individuen mit niedrigem Grundumsatz haben es darin leichter, insofern sind sie „disponirt“, diese Individuen, sind aber übrigens ebenso geeigneter zur „Mastfettsucht“. In diesem Punkte vollzog sich bei uns, wie ausdrücklich betont sei, eine gewisse Veränderung in der Auffassung der Fettsuchtsgenese.

Warum all dieses vorausgeschickt wird als Grundlage für die zu bringenden Resultate? Wir mussten bei der Eigenart der von uns gewählten Methodik, eben dem Voit-Pettenkoffer-Apparate, uns zunächst klar machen, welche Umsatzmehrungen oder -minderungen werden oder können wenigstens gerade durch unsere Versuchsanordnung verdeckt werden (man denke als Beispiel immer einfach an geringere Muskelthätigkeit), und welche kommen bei der 24stündigen Bilanz klar zum Ausdruck? Nur auf dieser Grundlage ist das Studium bestimmter Einflüsse auf den Tagesablauf möglich. Wir werden später zu erörtern haben, warum die Wirkung der Senfbäder für den 24stündigen Umsatz uns bedeutungsvoll war. Kurze Steigerungen nach gleichen oder ähnlichen Proceduren sind bekannt. Praktisch bedeutungsvoll werden sie erst dann, wenn sie im 24stündigen Niveau zum Ausdruck kommen. Zunächst untersuchten wir die bekannten steigernden Wirkungen stärkerer Muskelarbeit und abundanter Kost.

Methodisches.

In Bezug auf die gesammte angewandte Methodik, die Bestimmung der Calorien, des Kohlenstoffs, Stickstoffs, sowohl in der Zufuhr wie in sämmtlichen Ausscheidungen, speciell auch des Kohlenstoffs der Respiration, sei auf die ausführliche Auseinandersetzung in v. Bergmann's ausführlicher Arbeit über Myxödem und Fettsucht verwiesen (1). Wir sind ganz analog vorgegangen; da wir aber nicht immer ein gutes Nahrungsgleichgewicht erzielten, haben wir auf die Berechnung des sogenannten „wahren Calorienumsatzes“, um ja nicht voreilige Schlüsse zu ziehen, ganz verzichtet. Bekanntlich ist ja die Menge Kohlenstoff, die sich auf angesetztes oder verlorenes Eiweiss bezieht, ziemlich exact zu berechnen. Für die übrige Kohlenstoffmenge, bei negativen oder positiven C-Bilanzen, ist indessen nicht einwandsfrei feststellbar, wie weit sie auf Fett, wie weit auf Glykogen zu beziehen ist. Hier wird beim Rubner'schen Apparat, dem modificirten Voit-Pettenkofer'schen Apparate, der Mangel sehr empfindlich, dass eine Bestimmung des Sauerstoffverbrauchs auf directem Wege fehlt. Wir beschränken uns diesmal also auf die Betrachtung einer genau durchgeführten Stickstoff- und Kohlenstoffbilanz. Sie genügt, um das festzustellen, was wir hier wollen, nämlich, dass ebenso wie gewisse Steigerungen durch Muskelarbeit und überschüssige Nahrung, die das Umsatzniveau in bekannter Weise erhöhen, auch bestimmte Hautreize wirken, d. h. dass sie beträchtlich genug sind, nicht im 24stündigen Ablauf compensirt zu werden, dort liegt der für uns wesentliche, praktisch-klinische Gesichtspunkt.



Tabellen der Serie I.

Wir lassen unser gesammtes Analysenmaterial nunmehr in Form von Tabellen folgen:

Tabelle 1. **Harnmenge, Harn-N und Körpergewicht.**

Datum	Harnmenge ccm	N g		Gewicht kg
6. 7.	1230	7,46		
7. 7.	1200	7,73		
8. 7.	1400	12,35		
9. 7.	1450	13,44	(Versuch 1)	62,2
10. 7.	900	13,32		
11. 7.	1200	16,30		
12. 7.	1250	18,16	(Versuch 2)	62,0
13. 7.	1000	16,40		
14. 7.	1250	16,75	(Versuch 3)	62,5
15. 7.	1350	15,12		
16. 7.	1150	18,17	(Versuch 4)	62,5
17. 7.	1000	17,80		
18. 7.	1050	17,22	(Versuch 5)	62,5
19. 7.	1250	17,78		
20. 7.	1650	16,00	(Versuch 6)	62,3
21. 7.	1300	17,00		
22. 7.	1000	16,00	(Versuch 7)	62,3

Tabelle 2. **Kothtabelle.**

	Koth 1	Koth 2
	5 Tage: vom 8. 7. bis 13. 7. 1910	2 Tage: vom 17. 7. bis 19. 7. 1910
Anzahl der Stühle	5	2
Gewicht: feucht	560	250
trocken	208	67
Wasser	352	183
Gramm Fäces pro die	41,6	33,5
Ng pro die	2,57	2,49
Cg pro die	18,37	16
Cal. pro die	203	178,2

Tabelle 3. **Ausscheidungen.**

Datum	Versuchs-No.	Bedingungen	Harn Menge	Harn N	Harn C	Harn Cal.	Koth Menge trocken g	Koth N	Koth C	Koth Cal.	Respiration C g	Respiration CO_2 g
9. 7.	1	Ruhe	1450	13,44	18,53	192,40	208	2,57	18,37	203	172,39	632,09
12. 7.	2	Arbeit	1250	18,16	18,38	235,87		2,57	18,37	203	211,03	777,12
14. 7.	3	Ruhe	1250	16,75	17,50	137,27		2,57	18,37	203	142,00	520,66
16. 7.	4	Arbeit	1150	18,17	21,90	258,00		2,57	18,37	203	208,78	765,53
18. 7.	5	Ruhe (Zulage)	1050	17,22	16,88	128,62	—	2,49	16,00	178	192,79	706,88
20. 7.	6	Ruhe (Zulage)	1650	16,00	16,53	127,87		2,49	16,00	178	198,39	727,41
22. 7.	7	Ruhe	1000	16,00	14,00	118,00		2,57	18,37	203	148,63	544,98



Tabelle 4. **Nahrungstabelle.**

	1	2	3	4	5	6	7
Nahrung frisch	1215	963	1074	1119	1920,0	1800,0	870
„ wasserfrei (— Fett)	446	351	387	327	523,2	526,5	420
Fett (Aeth.-Extract) . . .	104,64	73,00	62,00	110,28	275,23	271,00	70,00
Eiweiss (N × 6,25) . . .	121,52	113,05	136,48	122,28	124,26	116,42	131,15
Kohlehydrate (als Dextrose)	281,04	294,47	120,00	156,96	379,62	390,00	272,00
Asche	12,38	10,00	14,80	9,12	16,69	17,20	15,11
Summe der festen Bestandtheile	519,58	490,52	333,28	398,64	795,18	794,44	488,26
Wasser	664,36	539,00	625,00	682,00	1122,50	1002,50	380,00
Fett-Cal. (dir. best. i. Aeth.-E.)	931,50	638,00	509,20	1026	2138,85	2114,73	600
And. Cal. „ „ „ „	1942,72	1528,12	1745,52	1159	2250,80	2225,19	1669
Summe der Calor. . .	2874,22	2166,12	2254,72	2185	4389,65	4339,92	2269
Fett-C (dir. best.) . . .	73,11	56,25	44,66	78,45	170,0	168,3	52
Anderer C (dir. best.) . .	187,36	142,79	166,13	132,30	303,4	320,0	152
C-Summe	260,47	199,04	210,79	210,75	473,4	488,3	204

Tabelle 5. **N-Bilanz.**

Versuchs-No.	1	2	3	4	5	6	7
N im Harn	13,44	18,16	16,75	18,17	17,22	16,00	16,00
N im Koth	2,56	2,56	2,56	2,34	2,49	2,49	2,56
Summe der N-Ausscheidung	16,00	20,72	19,31	20,73	19,71	18,49	18,56
N der Nahrung	19,44	18,00	21,83	19,56	19,88	18,62	20,98
Differenz = N-Bilanz	+ 3,44	— 2,72	+ 2,52	— 1,17	+ 0,17	+ 0,13	+ 2,42

Tabelle 6. **C-Bilanz.**

Versuchs-Nr.	1	2	3	4	5	6	7
C der Respiration .	172,38	211,03	142,00	208,00	192,78	198,38	148,63
C im Harn . . .	18,53	18,37	17,50	21,90	16,88	16,53	14,00
C im Koth	18,36	18,36	18,36	18,36	16,00	16,00	18,36
Summe der C-Ausscheidung . . .	209,27	247,76	177,86	248,26	225,66	230,91	180,99
C der Nahrung . .	260,11	199,04	210,80	210,75	473,4	488,1	204
Differenz = C-Bilanz	+ 50,84	— 48,72	+ 32,94	— 37,51	+ 247,74	+ 257,19	+ 23,01





Tabelle 7. **Bilanzübersicht.**

No.	Bedingungen	C-Ausscheidung	C-Einnahme	C-Bilanz	N-Ausgabe	N-Einnahme	N-Bilanz	Cal.-Einnahme
1.	Ruhe	Resp. 172,4 Harn 18,5 Koth 18,4 Sa. 209,3	260,1	+ 50,84	H. 13,44 K. 2,56 Sa. 16,00	19,44	+ 3,44	2874
2.	Arbeit (Parallel-Versuch 4)	Resp. 211,0 Harn 18,4 Koth 18,4 Sa. 247,8	199,0	— 48,72	H. 18,16 K. 2,56 Sa. 20,72	18,00	— 2,72	2166
3.	Ruhe (Parallel-Versuch 7)	Resp. 142,00 Harn 17,50 Koth 18,40 Sa. 177,86	210,8	+ 32,94	H. 16,75 K. 2,56 Sa. 19,31	21,83	+ 2,52	2255
4.	Arbeit (s. Vers. 2)	Resp. 208,0 Harn 21,9 Koth 18,4 Sa. 248,3	210,7	— 37,51	H. 18,17 K. 2,56 Sa. 20,73	19,56	— 1,17	2185
5.	Ruhezulage (Parallel-Versuch 6)	Resp. 192,8 Harn 16,9 Koth 16,0 Sa. 225,6	473,4	+ 247,74	H. 17,22 K. 2,49 Sa. 19,71	19,88	+ 0,17	4389
6.	Ruhezulage (s. Vers. 5)	Resp. 198,4 Harn 16,5 Koth 16,0 Sa. 230,9	488,1	+ 257,19	H. 16,00 K. 2,49 Sa. 18,49	18,62	+ 0,13	4339
7.	Ruhe (s. Vers. 3)	Resp. 148,6 Harn 14,0 Koth 18,3 Sa. 180,9	204,0	+ 23,01	H. 16,00 K. 2,56 Sa. 18,56	20,98	+ 2,42	2269

Die erste Versuchsreihe wurde bei einem Mann vorgenommen, der gesund war, aber aus Arbeitsmangel in den letzten Tagen sich schlecht beköstigt hatte und etwas unterernährt schien. Wir möchten so die geringen Stickstoffausscheidungen der ersten Tage erklären. Vom Beginn der Versuche an aber, dem 9. 7, bis zum letzten Versuch, dem 22., hat das Körpergewicht sich im ganzen nicht wesentlich geändert. Es schwankt zwischen 62 und 62,5 kg. Beim ersten Versuche betrug es 62,2 kg, beim letzten 62,3. Der Kranke wurde auch an den Tagen zwischen den Versuchen durch ebenso genaues Abwägen der verabfolgten Nahrungsmittel wie an den Versuchstagen stets möglichst gleichmässig ernährt, ausgenommen jene Tage, wo zum Zwecke seiner Reaction auf Nahrungsüberschüsse ganz bewusst mehr gereicht wurde. Es sind das die Versuche 5 und 6 vom 18. und 20. 7. Auch am Zwischentage wurde die sonst vorgesehene (geringere) Kost gereicht. Die Nahrungstabelle (Tabelle 4) zeigt für die Versuche 2, 3, 4 und 7, dass die Gleichmässigkeit der Kost ungemein gut gelungen war. Es schwankt die Summe der gebotenen Calorien nur von 2100 bis etwa 2300, während

an den Tagen mit Zugabe untereinander wieder sehr gute Uebereinstimmung herrscht. Die Werthe liegen zwischen 4300 und 4400. Nur am ersten Versuchstage reichten wir etwas mehr Nahrung, wie an den sonstigen Normaltagen. Diesen Versuch (Vers. 1) werden wir, schon weil er nicht ganz vergleichbare Bedingungen hat, für unsere Betrachtung weniger heranziehen, obwohl er gut in den Rahmen des Ganzen sich fügt.

Auch die Stickstoffausscheidung ist vom 9. 7. an eine relativ gleichmässige. Sie schwankt zwar, wie aus der Harntabelle ersichtlich ist, von 13,3 bis 18,2, zum Theil aber liegt das daran, dass nicht überall die Messung eines 24-Stunden-Urins möglich war. Verspätete sich der Beginn eines Respirationsversuches aus technischen Gründen um wenige Stunden, so wurde der ausserhalb der Respirationskammer gelassene Urin noch zum Vortage gerechnet. Es sind also für unsere Betrachtung eigentlich nur die Stickstoffzahlen der Versuche 2—7 maassgebend, und da bewegt sich die Schwankung der 24stündigen N-Ausfuhr zwischen 16 und 18,17. Ja wiederum sind die Vergleichstage besonders gut übereinstimmend. In den Versuchen 3 und 7 finden wir 16 und 16,75, in den Versuchen 2 und 4 18,16 und 18,17, in den Versuchen 5 und 6 17,2 und 16,0. Wir können bei dieser Betrachtung die Tage mit Nahrungsüberschuss ruhig mit heranziehen, weil, wie aus der Tabelle ersichtlich ist (Tabelle 7), der Stickstoff der Einnahmen an den Zulagetagen nicht grösser ist, wie sonst.

Alle Details gehen im Uebrigen aus den Zahlen unserer Tabellen hervor. Wir können hier unmöglich alle Einzelheiten besprechen, bezüglich der Art unserer Berechnungsweise und der Grenze, die einer Umsatzbestimmung mit dem Voit-Pettenkoffer'schen Respirationsapparate gesetzt sind, vergleiche die Arbeit von von Bergmann, in dieser Zeitschrift (l. cit. sub 1).

Wir haben schon oben darauf hingewiesen, dass wir die Gesammtberechnung des Calorienumsatzes in dieser Arbeit vermeiden wollen, da kein genügendes Gleichgewicht in den Kohlenstoffbilanzen erzielt wurde. Es wäre aber vollkommen verkehrt, daraus zu schliessen, dass sich überhaupt über die Grösse und Art des Umsatzes nichts schliessen lässt. Wir können, indem wir den Versuch 1 bei unserer Versuchsperson A auslassen, die übrigen Versuche paarweise zusammenfassen und uns so veranschaulichen: die weit auseinander liegenden Versuche 3 und 7 bei Ruhe und Normalkost, die Versuche 2 und 4 bei gleicher Kost aber muskulärer Arbeit, die Versuche 5 und 6 bei Ruhe aber Nahrungszulage.

Sehen wir im Ruheversuch 1 bei rund 2900 Calorien eine Kost, die weit über dem Bedarf liegt, so dass 3½ g Stickstoff und 51 g C retinirt werden, eine Retention, die, wie gesagt, vielleicht in geringer, vorhergehender Unterernährung ihre Erklärung findet, so sehen wir bei einer Calorienzufuhr von 2250, nämlich in den Versuchen 3 und 7, immer noch Stickstoffretention (2½ g) und eine C-Retention von 23—33 g. Es wird also mehr Kohlenstoff retinirt, als der Stickstoffretention entspricht, d. h. Eiweiss und eiweissfreie Stoffe (Glykogen, Fett) werden angesetzt. Bei Ruhe beträgt also der Bedarf des Patienten sicher noch



unter 2250 Calorien. Wir gehen kaum fehl, rund dafür 2000 Calorien anzusetzen. Dass hier ein mageres Individuum mit einem Umsatz, der bei den gegebenen Versuchsbedingungen als gering bezeichnet werden kann, gefunden ist, geht uns in diesem Zusammenhange nichts an, das Principielle in jenem Problem wurde in der Einleitung ausdrücklich erörtert.

Für uns sind die Versuche 3 und 7 die Ausgangswerthe der ersten Versuchsserie. Betrachten wir nun beide Umsatzmehrungen, die wir experimentell erwirkt haben, die Umsatzmehrung bei Arbeit zunächst, und dann die Umsatzmehrung bei eiweissfreier Zulage. Hierzu diene stets die Tabelle 7.

Die Wirkung der Arbeit (Pat. turnte in der Kammer mehrere Stunden an einem Zimmergymnastikapparat mit Gummizügen) äussert sich so, dass die bis dahin stark positiven Stickstoffbilanzen negativ werden (— 1,2 u. — 2,7). Auch die C-Bilanzen schlagen sehr deutlich in das Negative um. Wir finden jetzt einen C-Verlust von 48,7 und 37,5, also ein Unterschied gegen die Ruheversuche von etwa 60 bis 80 g Kohlenstoff. Dabei wurde in Bezug auf ihren calorischen Gehalt eine fast identische Nahrung gereicht. Wie sollen wir uns die negativen N-Bilanzen erklären? Sie sind keinesfalls in toto auf das Mehr an Muskelarbeit zu setzen, denn es wurde zufällig an den Arbeitstagen nur 18—19,6 g N gereicht, an den Ruhetagen 21—21,8, also rund 1—2 g weniger. Trotzdem bleibt ein geringes Negativwerden, auch in der Eiweissbilanz, bestehen. Wir denken nicht daran, dieses nach Art des vermehrten Eiweissumsatzes bei Muskelarbeit im Sinne eines Prinzips (Pflüger) heranzuziehen. Dass gelegentlich eine Eiweissmehrzersetzung bei Muskelarheit resultirt, ist bekannt, aber auch aus dieser Versuchsreihe geht hervor, dass die Arbeit zum grössten Theil vom N-freien Material geleistet wurde.

Wie verhalten sich die Tage der Ruhe mit N-freier Zulage? Es wurde fast das Doppelte an Nahrung gereicht, eine Steigerung um 2000 Calorien, an C etwa 275 g mehr, statt 200—210 473—488 g. Man sieht aus der Nahrungstabelle, dass diese enorme Zulage sowohl durch Fett, etwa 170 g mehr, als auch durch Kohlehydrate, 150—200 g mehr, bewirkt wurde, dass dagegen die N-Menge, wie schon gesagt, um nichts grösser war, wie in den übrigen Versuchen. Die sehr verständige Versuchsperson vertrug die reichliche Kost ohne weiteres.

Es tritt nun das ein, was vorauszusehen war. Der Ueberschuss an Kohlenstoff wird fast vollkommen retinirt. Dagegen bessert sich die N-Bilanz nicht im Sinne einer Ersparung der Eiweisszersetzung. Im Gegentheil, in diesen Versuchen herrscht ein ideales N-Gleichgewicht. Leider ist es nicht möglich, bei so gewaltigen C-Retentionen, von denen man nicht weiss, wieviel auf Fettansatz, wieviel auf Glykogenspeicherung zu beziehen ist, die Grösse des Calorienumsatzes auch nur annähernd festzustellen. Es ist nach unserem physiologischen Wissen wahrscheinlich, dass die abundante Kost, obwohl sie in ihrem Ueberschusse nur aus Fett und Kohlehydraten bestand, dennoch eine Mehrzersetzung bewirkt hat. Aus ihr könnte sich der Mangel einer nennenswerthen Eiweissersparung erklären. Jedenfalls sehen wir wieder bestätigt,



dass die Zulagen an Fett und Kohlehydraten weit geringere specifisch-dynamische Wirkungen entfalten, als eine kleinere überschüssige Eiweissration.

Die Kostzulage bewirkt eine Mehrung der Kohlensäureproduction, statt 140—150 g C werden von der Respiration 193—198 g ausgeschieden. Kann man auch die Grösse der Umsatzsteigerung daraus nicht berechnen, so ist doch eine Mehrung der Verbrennungen demonstrirt.

Fassen wir nun die Resultate der Serie I zusammen, so sollen sie vor allem uns in einem gut durchgeführten Beispiel illustrieren, wie gut man übersehen kann, ob den Umsatz mehrende Eingriffe in der Bilancirung von 24 Stunden zum Ausdruck kommen. Man erhält unter gleichen Bedingungen auch wirklich vergleichbare Resultate, das zeigt die ausgezeichnete Uebereinstimmung der Parallelversuche, deutlich kommt die Wirkung der Zulage, dentlich die Wirkung der Muskelarbeit zum Vorschein.

Wir schliessen endlich, dass eine Muskelarbeit von etwa 3 Stunden im 24stündigen Tagesablauf nicht verschwindet, sondern dass sie durchaus als erhebliche Mehrung der Umsetzungen in die Erscheinung tritt.

Tabellen der Serie II.

Tabelle 8. **Harnmenge und Stickstoff.**

Datum	Menge ccm	N g	Datum	Menge ccm	N g
6. 9. 1910.	1600	17,0	19. 9. 1910.	1500	20,0
7. 9.	1800	17,0	20. 9.	1400	19,5
8. 9.	2000	18,0	21. 9.	1400	18,8
9. 9.	2500	21,0	22. 9.	1200	19,0
10. 9.	2400	20,0	23. 9.	1000	18,6
11. 9.	2400	21,0	24. 9.	1800	19,4
12. 9.	2000	20,0	25. 9.	1500	18,9
13. 9.	2000	19,8	26. 9.	1200	18,0
14. 9.	2300	20,0	27. 9.	1550	17,4
15. 9,	2200	19,0	28. 9.	1400	18,7
16. 9.	2000	18,9	29. 9.	1900	18,0
17. 9.	2400	19,0	30. 9.	1750	17,9
18. 9.	2200	20,0			

Tabelle 9. **Ausscheidungen.**

Vers.-No.	Datum	Körper-gewicht kg	Harn Menge	Harn N	Harn C	Harn Cal.	Koth Menge trocken pro die	Koth N	Koth C	Koth Cal.	Respiration CO_2	Respiration C
	1910.											
1.	9. 9.	64,5	2500	21,0	15,0	113					564,6	154,0
2.	12. 9.	64,2	2000	20,0	18,0	90					737,0	201,0
3.	16. 9.	65,0	2400	20,5	17,0	88					520,6	142,0
4.	19. 9.	64,3	1400	19,0	20,0	105	18,6	1,2	14	98	704,0	192,0
5.	23. 9.	64,5	1200	19,4	16,0	96					567,6	154,8
6.	25. 9.	64,6	1500	18,6	18,9	112					612,3	167,0
7.	27. 9.	65,0	1550	17,4	19,3	99					674,6	184,0
8.	30. 9.	65,0	1750	17,9	18,4	104					513,3	140,0

Tabelle 10. **Nahrungstabelle.**

	Versuch 1	Vers. 2	Vers. 3	Vers. 4	Versuch 5	Versuch 6	Versuch 7	Versuch 8
Fett	89	80	49	76	49,8	88	72	60
Eiweiss (ber. N × 6,25) . .	121,87	125	130	130	126,25	125,63	116,88	123,13
Kohlehydrate (als Dextrose)	287	270	310	325	312	252	235	233
Asche	11	15	18	13	14,5	15	10,3	12
Fettcalorien (direct best.)	889	700	600	628	580	872	613	592
Andere Calorien (dir. best.)	1600	1700	1800	1834	1803	1480	1450	1450
Summe der Calorien	2489	2400	2400	2462	2383	2352	2063	2042
Fett-C (dir. bestimmt) . .	73	59	49	57	64,6	72,4	55	42
Kohlehydrat- u. Eiweiss-C .	177	175	180	187,6	184,6	166	158	162
Kohlenstoffsumme	250	234	229	244,6	249,2	238,4	213	204
N	19,5	20	20,8	20,8	20,2	20,1	18,7	19,7

Tabelle 11. **Berechnung der Bilanzen.**

Versuchs-No. . . .	1 Ruhe	2 Arbeit	3 Ruhe	4 Arbeit	5 Ruhe	6 Senf	Weniger Nahrung 7 Senf	8 Ruhe
N im Harn	21,0	20,0	20,5	19,0	19,4	18,6	17,4	17,9
N im Kot	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2
Summe der N-Ausscheidung	22,2	21,2	21,7	20,2	20,6	19,8	18,6	19,1
N der Nahrung	19,5	20,0	20,8	20,8	20,2	20,1	18,7	19,7
N-Bilanz	— 2,7	— 1,2	— 0,9	+ 0,6	— 0,4	+ 0,3	+ 0,1	+ 0,6
C der Respiration . . .	154	201	142	192	154,8	167	184	140
C im Harn	15	18	17	20	16	18,9	19,2	18,4
C im Kot	14	14	14	14	14	14	14	14
Summe der C-Ausscheidung	183	233	173	226	184,8	199,9	217,3	172,4
C der Nahrung	250	*234	229	244,6	249,2	238,4	213	204
C-Bilanz	+ 67	+ 1	+ 56	+ 18,6	+ 64,4	+ 38,5	— 4,3	+ 31,6
Cal. im Harn	113	90	88	105	96	112	99	104
Cal. im Koth	98	98	98	98	98	98	98	98
Summe der Cal. . .	211	188	178	195	186	202	197	202
Cal. der Nahrung . . .	2489	2400	2400	2462	2383	2352	2063	2042

Tabelle 12.

	Ruhe					Arbeit	
Versuchs-No.	3	5	6	7	8	2	4
Datum	16. 9.	23. 9.	25. 9.	27. 9.	30. 9.	12. 9.	19. 9.
Besondere Bedingungen .	—	—	Senfwirkung		—	—	—
N-Bilanz	— 0,9	— 0,4	+ 0,3	+ 0,1	+ 0,6	— 1,2	+ 0,6
C-Bilanz	**+ 56**	**+ 64**	**+ 38**	— 5	**+ 32**	**+ 1**	**+ 18,6**
C aufgenommen . . .	229	249	238	213	204	234	244,6
C ausgeschieden . . .	173	185	200	217	172	233	226
Cal. der Nahrung . .	**2400**	**2380**	**2350**	**2060**	**2042**	**2400**	**2462**
N der Nahrung . . .	20,8	20,2	20,1	18,7	19,7	20	20,8
				Weniger Nahrung.			



Beachten wir nunmehr die Serie 2. Sie ist unter ganz analogen äusseren Bedingungen an einem zweiten gesunden Individuum, das sich nach dem äusseren Aspekt in gutem Ernährungszustand befand, angestellt. Wir können hier die Versuche 3 und 5 als die Grundversuche ansehen, sie lehren, dass die Nahrungszufuhr eine zu reichliche war. Die Person erhielt rund 2400 Calorien in der Nahrung. Wir finden eine tägliche Kohlenstoffretention von 56 und 64 g. Dagegen war die Eiweisszufuhr keineswegs zu reichlich, die N-Bilanz ist schwach negativ. Zeitlich vor und zwischen diesen Versuchen liegend, geht dem Versuche 3 und dem Versuche 5 je ein Arbeitsversuch (2 und 4) voraus. Auch hier dieselbe Nahrungsmenge zugeführt, aber, wie zu erwarten war, fast keine oder jedenfalls geringe C-Retention (1,0 und 18,6). Die N-Bilanz bietet für einen Arbeitsversuch nichts besonders Bemerkenswerthes. Der ausgeschiedene C, namentlich als Respirations-C, zeigt noch eclatanter dieses Verhalten. In den Ruheversuchen 3 und 5 142 und 155 g C mit der Respiration, in den Arbeitsversuchen 201 und 191 g C. Wesentlicher vielleicht ist noch der Versuch 8 vom 30. 9., bei dem wir weniger Kost gereicht hatten, weil wir die zu reichliche Kost in den vorhergehenden Versuchen erkannten. Statt 2400 beschränkten wir die Kost auf 2000 Calorien. Auch hier positive C-Bilanz.

Wir berühren diese Resultate hier nur flüchtig, sie bringen nichts anderes, wie das oben ausführlicher Erörterte. Wichtig ist für uns die Serie 2 aus anderem Grunde. Wir gaben dem Patienten in den nun zu beachtenden Versuchen, den Versuchen 6 und 7, ein Senfbad, auch vor dem Versuche 5 war das geschehen. Ein offenbar unwirksames, aus der Apotheke bezogenes, lange abgelagertes Senfmehl hatte aber weder subjectiv seine Reizwirkung auf die Versuchsperson documentirt, noch zeigte sich die Haut geröthet. Wir dürfen mit Recht diesen Versuch für ein Studium der Senfwirkung ausschalten. Bleiben die Versuche 6 und 7, die wir in der Tabelle durch Umrandung besonders gekennzeichnet haben. Sie sind insofern gut mit den übrigen vergleichbar, als im Versuche 6 die gleiche Calorienmenge gereicht wurde, wie in den besprochenen Ruheversuchen 3 und 5 und den Arbeitsversuchen 2 und 4, während zum Versuche 7 die Vergleichszahlen des Versuches 8 heranzuziehen wären. Statt 56 und 64 g C-Retention nach dem Senfbade eine Retention von nur 38 g. Es ist aber gewagt, bei C-Ansatz, von dem wir bekanntlich nicht wissen, ob wir ihn auf Fett oder Glykogen beziehen dürfen, rechnerisch allzu sichere Schlüsse zu ziehen. Deutlicher spricht der Versuch 6. Er zeigt eine negative Bilanz von 5 g C, während bei gleicher Kost und sonstigen gleichen Bedingungen ohne Senfbad 32 g retinirt werden. Die Differenz im C-Umsatz betrüge 38 g, ja sie wächst auf 47, wenn wir bedenken, dass im Versuch 7 rund 10 g mehr C in der Nahrung gereicht wurden. Dabei ist der N-Umsatz in diesen Vergleichsversuchen 7 und 8 sehr gut bilanzirt, in Versuch 7 haben wir das idealste N-Gleichgewicht. Mag man gegen diese Art der Berechnung, die eine Aufstellung des gesammten Calorienumsatzes nicht gestattet, mit Recht manches einwenden, mag man rechnerisch auf die Fehler aufmerksam machen, die bei einer Betrachtung von N- und C-Bilanz allein



resultiren müssen, wir glauben, dass gerade dieses letzte Versuchspaar, die Versuche 7 und 8, mit Sicherheit eines zu erkennen geben, dass die Umsetzungen nach dem Senfbade erhöht sind. Das allein wusste man auch auf Grund kurz dauernder Respirationsversuche. Wir wissen aber jetzt das viel Wesentlichere, dass die Mehrung des Umsatzes so andauernd und erheblich ist, dass sie in der 24stündigen Bilanz mindestens ebenso stark sich documentirt wie eine mehrstündige Muskelarbeit, und das ist es, worauf es uns hier ankommt. Wir haben ferner bewiesen, dass jene Umsatzmehrung nicht auf Kosten des Eiweissbestandes bestritten wird, sondern gerade die N-freien Bestandtheile die vermehrte Verbrennung decken. Es liegt also ähnlich, wie bei der Mehrung des Umsatzes durch Muskelarbeit.

Hiermit können wir die Besprechung der beiden Versuchsserien schliessen. Manches andere ist aus dem Tabellenmaterial zu gewinnen. Es wäre auch gewiss der calorische Umsatz, z. B. im Versuch 7, möglich gewesen exact aufzustellen. Wir verzichten darauf, wollten wir ja nur aus der guten Uebereinstimmung der Zahlen bei gleichartigen Versuchsbedingungen eine Grundlage dafür schaffen, dass aus Resultaten mit geänderten Werthen berechtigte Schlüsse auf wirklich veränderten Ablauf der Umsetzungen zu ziehen sind.

Hautreiz und Steigerung des Energieumsatzes.

Wir haben aus den 24 Stunden-Versuchen nach Senfbädern den Schluss ziehen müssen, dass in der That die Umsetzungen erhöht sind, und zwar nicht im Sinne eines vermehrten Eiweissumsatzes. Es kann nicht eingewandt werden, dass in 24 Stunden solche Steigerungen, wie wir sie fanden, im Bereich der Fehlerquellen liegen, denn unsere ganze Auseinandersetzung zu Beginn der Arbeit war gerade deshalb so ausführlich, um zu zeigen, dass eben bei unserer Versuchsanordnung die Werthe sehr constante sind, so dass Erhöhungen stets einen bestimmten nachweisbaren Anlass haben müssen. Gerade in dieser Richtung scheinen uns die Vergleiche bei unseren beiden Versuchspersonen so wichtig. Wir finden bei gleicher Kost in Ruhe fast völlig übereinstimmende Werthe, sowohl in den Versuchen der Serie I wie II, nicht nur, wenn wir eine den Erhaltungsumsatz nur wenig überschreitende Kost reichten (an weit auseinander liegenden Tagen), als auch an Tagen mit gleicher, im Wesentlichen eiweissfreier Kostzulage. Aehnlich sehen wir, dass bei nur annähernd dosirter Muskelarbeit ebenfalls gut vergleichbare Steigerungen eintreten. Setzen wir die vergleichbaren Werthe in Parallele, so zeigen sie klar, dass man für die an den Senftagen gewonnenen Werthe keine zufällige Steigerung heranziehen darf. Die Steigerung an den Senftagen, die regelmässig eintritt, beziehen wir daher mit Recht auf die vorgenommene Procedur.

In dieser Hinsicht ist weiter wichtig, dass bei intensiverer Senfwirkung, d. h. stärkerer und nachhaltigerer Wirkung auf die Haut, die Umsatzsteigerungen grössere sind. Wir verweisen auf die Versuche 6 und 7 (bei 7 war die stärkste Hautreizung erzielt worden), während im



ersten Versuch (No. 5), bei dem wir unwirksames Senfmehl verwandten, die steigernde Wirkung nicht zum Ausdruck kommt.

Es liegt endlich auch principiell keinerlei Bedenken vor, die Steigerung des Stoffumsatzes nach dem Senfbade anzuerkennen. Denn sie ist, wie wir später sahen, in kurz dauernden Respirationsversuchen schon früher bewiesen. Wir citiren hier nur die Arbeit Paalzow's (8) und vor allem die Arbeit von Winternitz (9). Winternitz fand im indifferenten Bade bei Zusatz von 200—300 g Senfmehl erhebliche Steigerungen des Sauerstoffverbrauchs und der Kohlensäureproduction in kurzdauernden Respirationsversuchen. Er fand diese nicht nur während des Bades, sondern, und das ist für uns vor allem wichtig, gerade auch als länger dauernde Nachwirkung. Sehen wir zunächst Stärke und Dauer der Hautröthung einfach als Maass der Senfwirkung an, so haben ja gerade unsere 24 Stunden-Versuche gelehrt, dass die steigernden Wirkungen selbst für die gesammte Tagesbilanz merkbar zum Ausdruck kommen, bei genügend intensiver Senfwirkung etwa gleichbedeutend mit einer mehrstündigen Muskelarbeit.

Die Untersuchungen von Winternitz enthoben uns der Aufgabe, an kurzdauernden Zuntz-Versuchen nochmals die Senfwirkung nachzuprüfen. Wir verweisen zur Orientirung auf die Tabelle von Winternitz, wie sie in seiner Habilitationsschrift niedergelegt ist.

Für uns war die Frage von Bedeutung: Bringen andere Hautreize ein Gleiches hervor? Bekannt ist, namentlich wieder durch denselben Autor, die umsatzsteigernde Wirkung der heissen Sandbäder, ein Reiz, bei dem doch wohl vorwiegend die Hitze als solche, und allenfalls, wie es geschehen ist, der mechanische Druck zur Erklärung herangezogen werden kann, ähnlich wie ja die hydrotherapeutische, sogenannte Haut-„Reaktion" als umsatzsteigernd angeführt wird (so auch durch Frottiren, Bürsten usw.). Sollte allen diesen Eingriffen und ihrer umsatzmehrenden Wirkung nicht ein Gemeinsames zu Grunde liegen?

Uns lag daran, auf Grund theoretischer Ueberlegungen, die uns gleich zu beschäftigen haben, eine möglichst intensive, lange andauernde Hautröthung hervorzubringen.

Gelegentlich von Versuchen, die Haut für röntgentherapeutische Proceduren zu desensibilisiren, war uns aufgefallen, dass die Haut durch die Funken bei unipolarer Anwendung von Hochfrequenzströmen (d'Arsonvalisation) gereizt, eine Röthung zeigt, die Tage lang bestehen bleibt. Wir wählten zwei Individuen aus, die nach ihrem ganzen Verhalten als Vasomotoriker imponirten, da wir die Erfahrung gemacht haben, dass bei diesen Menschen die anhaltende Hautröthung besonders gut gelingt.

Wir führten Respirationsversuche (nach Zuntz-Geppert) vor der d'Arsonvalisation und hinterher aus und bemühten uns, den ganzen Rumpf, Arme und Beine in weitester Ausdehnung zur Röthung zu bringen. Es gelang das gut, die Röthung blieb länger als 24 Stunden bestehen. Im warmen, normal temperirten Zimmer, nur mit einem Hemd bekleidet, wurden die Patienten untersucht. Sie sprachen von einem angenehmen Hitzegefühl auf der Haut, von irgend welchen Muskelbewegungen oder gar

Kälteschauern war nichts zu sehen, das Gefühl stärker durchwärmter Haut liess entschieden von solchen Kälteempfindungen nichts aufkommen. Wir haben uns an uns selbst überzeugt, dass ein mit der unipolaren Elektrode durch Funken gereizter gerötheter Unterarm als wärmer wie der übrige Körper subjectiv empfunden wird, genau wie eine durch Insolation geröthete oder durch Senfteig gereizte Hautstelle, die Haut ist in der That nachweisbar wärmer, wie es bei diesem gewissermaasen ersten Stadium der Entzündung selbstverständlich ist.

Die Versuche, die weiter ergänzt werden sollen, seien hier nur im Auszuge gebracht:

Tabelle 13.

	Fall F.		Fall L.	
	vor	nach	vor	nach
Athem-Volumen	**5400**	**8900**	**8200**	**11500**
O_2 pro Minute	**224**	**373**	**298**	**356**
CO_2 pro Minute	192	298	212	331
Resp. Q.	0,87	0,8	0,72	0,93
O_2 pro Kilogramm und Minute	**3,4**	**5,7**	**4,4**	**5,3**

Die Hypothese, von der wir uns beim Ausdenken unserer Versuchsanordnung leiten liessen, lautet kurz: Eine wärmere Haut, d. h. eine stärkere Durchblutung der Haut, mehrt die Wärmeabgabe nach aussen durch Leitung und Strahlung. Die Umsatzsteigerung ist die Regulationsmaassnahme des Organismus auf diesen erhöhten Wärmeverlust, ist also ein Akt chemischer Wärmeregulation.

Diese Theorie beansprucht nichts weniger als vollkommene Originalität. Von den ältesten Stoffwechselforschern bis in die jüngste Zeit sind ähnliche Gedanken entwickelt worden, und doch ist der Begriff chemische Wärmeregulirung heiss umstritten.

Rubner's Definition (6) lautete (S. 221): „Unter der chemischen Regulation verstehe ich nur jene biologischen Vorkommnisse, bei welchen die Erhaltung der Eigentemperatur durch die Vermehrung der Wärmeproduction beim ruhenden Thier erzielt wurde. Das Wie dieses Entstehens hat mit der Thatsache des Bestehens einer solchen keinen derartigen Zusammenhang, dass die Modification der ersteren die letztere in Frage stellen könnte.“

Es ist bekannt, dass der Streit erst da einsetzt, wo die Frage des „Wie“ beginnt. Wodurch werden die vermehrten Verbrennungen bei vermehrter Wärmeabgabe bewirkt? Ist es nur sichtbare Muskelaction, Muskelunruhe, bis hinab zum kaum wahrnehmbaren „Kältezittern“, ist es, da oft genug Zittern nicht wahrgenommen werden kann, vermehrter Muskeltonus? Bekannt ist das Ausbleiben der vermehrten Umsetzungen, wenn durch Curare die Muskeln gelähmt sind. Bekannt ist weiter das Ausbleiben, wenn beim Menschen durch stärkste Willensanspannung jede Muskelspannung vermieden wird.

Es mag gleichgültig sein, dass wir aus manchen Gründen bei Kälteproceduren auch an eine Umsatzmehrung glauben, die nichts mit der



Kälteschauerhypothese zu tun hat, denn die Annahme jener Hypothese zwänge z. B. dazu, zu glauben, dass Hunde bei 26° Celsius vor Kälteempfindung ihre Muskeln anspannen oder gar zittern. Und andererseits scheinen uns die Versuche von Loewy (10) und Johanson (11) am Menschen nicht beweisend. Der Mensch hat als unbehaartes Wesen die ausgebildetste Fähigkeit in Bezug auf Verengerung und Erweiterung seiner Hautgefässe. Schaltet er jegliche Muskelaktion zur Wärmemehrung aus, so ist es durchaus möglich, dass die Hautgefässe sich nun noch besser contrahiren und so die vermehrte Wärmeabgabe verringern, auch müsste die Innentemperatur und ihr etwaiges Sinken genau bei jenen Individuen controllirt sein, gaben sie wirklich mehr Wärme ab, ohne sie compensatorisch zu mehren, so muss ja die Körpertemperatur sinken.

Dass die Mehrungen der Oxydation vorwiegend in den Muskeln stattfinden, zeigt der Curareversuch; für den Kliniker, welcher weiss, dass innere Secretionen beeinflusst vom vegetativen Nervensystem Umsatzmehrungen und -Minderungen bedingen, ist eine vermehrte Oxydation, auch ohne mechanische Muskelleistung durchaus nichts Unerhörtes.

Wir wollen in hypothetischen Anschauungsweisen, für die naturgemäss Ansichtseinheit schon aus psychologischen Gründen nicht erzielbar ist, uns nicht verlieren. Wir wollen aber zur Erklärung des Thatsächlichen, von uns Gefundenen, unsere hypothetische Auffassung als Erklärung geben. Das ist unser Recht.

Der Senf, die unipolare Hochfrequenzbehandlung, natürlich ebenso eine Reihe anderer mechanischer, thermischer und chemischer Proceduren bewirken Röthung, d. h. Hyperämie der Haut, die Haut wird wärmer. Ob man diese als specifische Entzündungen, als einfache vasomotorische Erscheinungen oder sonstwie auffasst, ob Capillarerweiterung vorliegt, wie bei gewissen Bädern [O. Müller (12)], das alles ist uns ganz gleichgültig, richtig ist sicher eins: Dass die wärmere Haut mehr Wärme durch Leitung und Strahlung abgiebt, als die weniger warme. Die Wärme der Haut wird ja bekanntlich zum kleineren Theil aus der Tiefe direct in Continuität hingeleitet, zum grösseren Theil führt das Blut die Wärme der Haut zu, und bekanntlich [siehe z. B. Tigerstedt (13) in Nagel's Handbuch, dem wir hier folgen] muss die Wärmeabgabe durch Leitung und Strahlung, ceteris paribus mit der Grösse der Blutzufuhr zu- und abnehmen, die vom Blut abgegebene Wärmemenge muss zur Grösse der Blutzufuhr in gerader Proportion stehen. Jede vermehrte Durchblutung der Haut bedeutet in diesem Sinne vermehrte Wärmeabgabe. Das ist ja auch der Sinn richtiger Innervation der Hautgefässe im Dienste physikalischer Wärmeregulation. Bei Tigerstedt finden sich lehrreiche Tabellen, aus denen sowohl nach Helmholtz wie Rosenthal, nach Rubner wie Atwater hervorgeht, dass von der gesammten producirten Wärmemenge etwa 81—84 pCt. durch Leitung und Strahlung von der Hautoberfläche abgegeben werden. Atwater berechnet z. B. im Mittel aus 14 Versuchen mit insgesammt 49 Tagen, dass ein ruhender Mensch mit einem Umsatz von 2262 Calorien 1683 durch Leitung und Strahlung verliert, oder bei Arbeit von 4676 Calorien 3340. Dabei ist die Wärmeabgabe durch Wasserverdunstung der Haut nicht einmal mit berechnet, also nur die durch



Leitung und Strahlung gemeint. Es ist aus dem Gesagten sicher, dass beim ruhenden Menschen die Wärmeabgabe bei gerötheter, warmer Haut wesentlich grösser sein muss, wie bei blasser, kühler Haut. Es muss entweder hierbei die Wärmeabgabe grösser werden, als die Wärmeproduction, d. h. der Organismus würde abkühlen, oder aber der Umsatz steigt an, um dieser Auskühlung vorzubeugen, d. h. vermehrte chemische Umsetzungen zum Zwecke der Erhaltung des Temperaturniveaus, nichts anderes also, wie chemische Wärmeregulation. Dabei ist zunächst gleichgültig, ob durch Muskelunruhe, durch Zittern oder durch nicht sichtbaren vermehrten Umsatz dieses nothwendige Plus beschafft wird. Das Wichtige ist uns ein Verständnis für den Causalnexus. Auch wenn man nicht den extremen Standpunkt vertritt, dass die Wärme im Körper entsteht, um uns vor Auskühlung gegenüber der Umgebung zu schützen, auch wenn man nicht die Oberfläche als einen wesentlichen Machtfaktor für die Grösse des Umsatzes anerkennen will, auch wenn man meint, der Mensch habe Dank seiner culturellen Anpassung durch natürliche und künstliche Mittel gelernt, stets im Bereiche physikalischer Regulation zu bleiben, das Logische in unserer Auffassung muss dennoch einleuchten.

Pathologische Bedingungen zu untersuchen, hat oft genug die Einsicht physiologischen Geschehens gefördert. Die Feinheit der physikalischen Regulation des Menschen, und zwar gerade seiner Hautgefässinnervation, bringt es mit sich, dass er vielleicht immer physikalisch reguliren kann. Wir wollten und haben die wichtigste Maassnahme seiner physikalischen Wärmeregulirung gelähmt, d. h. wir zwangen die Haut, sich so zu verhalten, wie sie es thut, wenn sie einen Ueberschuss von Wärme aus dem Körper schnell abgeben will. Und doch war dieser Ueberschuss an Wärme nicht da. Die starke Durchblutung der Haut musste eine erheblich grössere Wärmeabgabe bedingen wie in der Norm, und desshalb musste die chemische Regulation einsetzen. Die Richtigkeit unserer Theorie lässt sich prüfen, wir haben vor, dies durch Combination unserer bisherigen Versuchsanordnung mit Bädern zu thun. Im kalten Bade muss eine solche stark durchblutete Haut zu höherer regulatorischer Umsatzmehrung führen, wie eine blasse, weniger durchblutete.

Wir glauben, Analogien zu unserem Befunde in der Pathologie zu finden. Warum ist bei der angeborenen Cyanose der Stoffumsatz erhöht? Auch die Hautröthung beim Morbus Basedowi wirft auf unser Problem einiges Licht. Entledigt sich der Körper seiner aus inneren Gründen vermehrten Umsetzung mittelst der starken Durchblutung der Haut und des Schwitzens oder ist zum Theil auch eine pathologische Hautinnervation mit im Spiel und der vermehrte Umsatz zum Theil die Folge? Aber wenn nach Allem der erste Causalnexus für den Basedow gesichert ist, kann nicht auch derselbe Causalzusammenhang für unser Problem herangezogen werden? Senf ist ein chemischer Reiz, der Hochfrequenzfunke ein in seiner Eigenart schwer zu übersehender anderer Reiz, beide Reize als solche bewirken direct oder indirect Umsatzmehrung, so etwa wie gewisse Fermente es bewirken sollen, und diese Umsatzmehrung könnte die von uns so anders erklärte sein. Wem dieser Einwand wesentlich



scheint (er ist nicht unberechtigt, wie wir gleich besprechen werden), der bemühe sich dennoch, unsere Argumentation durchzudenken. Mögen umsatzmehrende Stoffe wirklich vorhanden sein, vom Thatsächlichen kann man nicht abgehen. Nämlich, dass die Haut nach dem Senfbad roth und heiss ist, d. h. besser durchblutet, also besteht erhöhte Wärmeabgabe, und erhöhte Wärmeabgabe an der gesammten Oberfläche muss compensirt werden durch erhöhten Umsatz, sonst müsste das Leben unterhalb einer für den Warmblüter nöthigen Temperatur sinken. Wer weiss, dass die Wärmeabgabe durch Leitung und Strahlung bei Weitem die Hauptquelle ist für den Wärmeverlust, muss das zugeben. Wir betonen hier andererseits ausdrücklich, dass nach Paalzow's (8), bei Pflüger durchgeführten Versuchen, ein Senfteig auf eine rasirte Hautstelle eines Kaninchens gelegt, vermehrten O_2-Verbrauch bedingt, dass also eine ungeklärte O_2-Mehrung durch den Senf vorkommen kann, deren Zusammenhang mit einer Wärmeregulationsmaasnahme nicht direct ersichtlich ist.

In unserer Auffassung scheint zweierlei beachtenswerth. 1. Im Gegensatz zu den meisten bisherigen Experimenten ist der vermehrte Wärmeverlust nicht erreicht durch Aenderung des „monde ambiant“, nicht Wärmeentziehung durch lange oder kurze Kaltwasserproceduren, kühle Aussentemperaturen u. s. w., auch da ist es das geänderte Wärmegefälle, die Differenz zwischen Hautwärme und Aussenwelt, die den vermehrten Wärmeverlust bedingt. Wir haben die Differenz erzielt ohne Aenderung der Bedingungen in der Aussenwelt, durch Erhöhung der Hautwärme mittelst eines pathologischen Reizes.

Das zweite, was uns bemerkenswerth scheint: Hier besteht, wenigstens nach unserer Hypothese, vermehrter Wärmeumsatz, unter Bedingungen, die dem Gefühl nach das Gegentheil des Kälteschauerns sind. Sichtbarlich war in den Zuntzversuchen absoluteste Ruhe gewährleistet, uns aber sind die 24 Stundenversuche wichtiger. Die Versuchsreihen bei Zimmerruhe und die Mehrungen nach Kostzulage und nach Muskelarbeit scheinen uns am besten zu beweisen, dass auch Mehrungen nach dem Senfbade nicht ein zufälliges Mehr an Sichbewegen darstellen können. Ein solches vorübergehendes Mehr oder Weniger gleicht sich in 24 Stunden, wie wir, und vor uns genug Andere, gezeigt haben, eben aus, das ist uns die Hauptthatsache, die aus unseren gesammten Versuchen hervorgeht.

Skeptische Kritik kann und wird hier einsetzen. Es sei nochmals erinnert an die Versuche von Winternitz (9), und zwar an die Nachwirkung der Senfbäder bei kurz dauernden Versuchen. Unsere Hypothese will nichts fundamental Neues bringen. Sie will, wie von Bergmann (14) in seinem Vortrage am Internistencongress (1911) sagte, als er das hier ausführlich Gebrachte kurz vortrug, nichts sein, wie ein Beitrag für das Verständnis dessen, was man chemische Wärmeregulation nennt, ein Begriff, an dessen Vertiefung die Physiologie, wie die Klinik hohes Interesse haben muss.

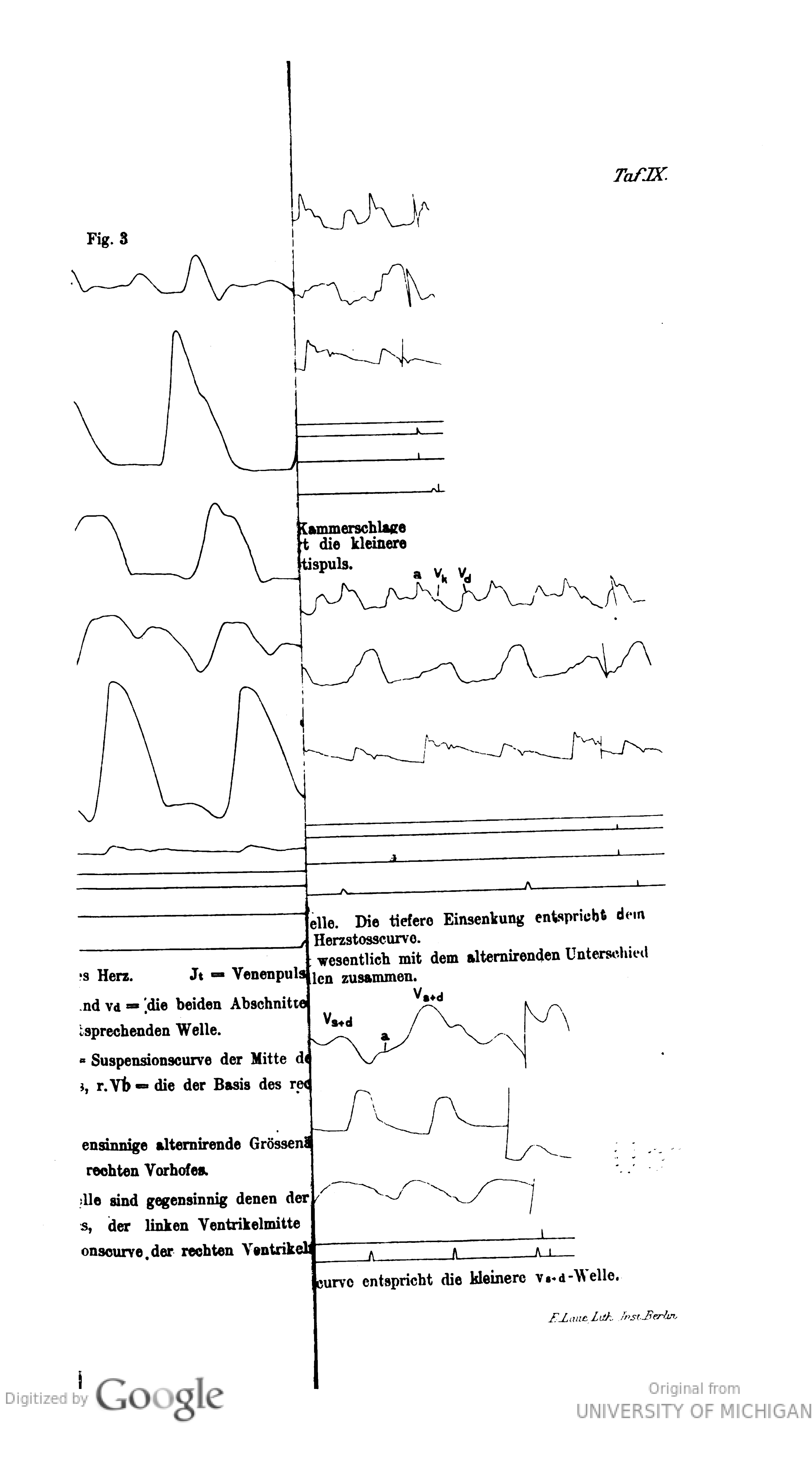
Literatur.

1) v. Bergmann, Der Stoff- und Energieumsatz beim infantilen Myxödem und bei Adipositas universalis, mit einem Beitrag zur Schilddrüsenwirkung. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1909. Bd. 5.
2) v. Noorden, Die Fettsucht. 2. Aufl. Nothnagel's spezielle Path. u. Ther. 1910.
3) Loewy und Hirschfeld, Beobachtungen über das Minimum des Erhaltungsumsatzes. Deutsche med. Wochenschr. 1910.
4) Loewy, Ueber die Constanz des Erhaltungsumsatzes beim gesunden Menschen. Ebendas. 1910.
5) v. Bergmann, Die Castration und die Fettsucht in Oppenheimer's Handbuch der Biochemie. Bd. 4, Kap. 6 u. 7.
6) Rubner, Die Gesetze des Energieverbrauchs bei der Ernährung; bei Deuticke. 1902.
7) Magnus-Levy in v. Noorden's Handbuch der Path. des Stoffwechsels. Bd. 1.
8) Paalzow, Ueber den Einfluss der Hautreize auf den Stoffwechsel; Pflüger's Archiv. 1871. Bd. 4 und mit gleichem Titel Dissert. Bonn 1871.
9) H. Winternitz, Ueber die Wirkung verschiedener Bäder insbesondere auf den Gaswechsel. Habilitationsschr. Halle 1902.
10) Loewy, Ueber den Einfluss der Abkühlung auf den Gaswechsel des Menschen. Pflüger's Archiv. 1890. Bd. 46.
11) Johannson, Ueber den Einfluss der Temperatur in der Umgebung auf die Kohlensäureabgabe des menschlichen Körpers. Skand. Arch. Physiol. 1896. Bd. 7.
12) Ottfried Müller, Volkmann's Samml. klin. Vortr. (innere Med.) 1910/11.
13) Tigerstedt, Physiologie des Stoffwechsels in Nagel's Handbuch der Physiologie bei Vieweg, Braunschweig.
14) v. Bergmann, Steigerung des Energieumsatzes nach Hautreizen. Verhandl. d. deutschen Kongresses f. inn. Med, 28. Kongress, Wiesbaden 1911.



Druck von L. Schumacher in Berlin N. 4.





Taf. IX.
Fig. 3
Kammerschlage
t die kleinere
tispuls.
a
Vk
Vd
elle. Die tiefere Einsenkung entspricht dem
Herzstosscurve.
wesentlich mit dem alternirenden Unterschied
len zusammen.
s Herz. Jt = Venenpuls
nd vd = die beiden Abschnitte
sprechenden Welle.
= Suspensionscurve der Mitte de
, r. Vb = die der Basis des re
ensinnige alternirende Grössenä
rechten Vorhofes.
lle sind gegensinnig denen der
s, der linken Ventrikelmitte
onscurve der rechten Ventrikel
Vs+d
a
Vs+d
curve entspricht die kleinere vs+d-Welle.
F. Laue Lith. Inst. Berlin.

Druckfehlerberichtigung.

Zur Arbeit des Herrn Dr. V. Schilling-Hamburg: „Qualitative Leukocytenblutbilder mit Einbeziehung der vereinfachten Arneth'schen Methode und ihre plastische Darstellung mit einem Differentialleukocytometer" (Bd. IX, H. 3 dieser Zeitschrift) ist Folgendes nachzutragen:

Infolge eines technischen Versehens sind auf Tafel XXIV und XXV Bezeichnungen stehen geblieben, die mit denen des Textes nicht mehr übereinstimmen. Es wird gebeten, bei Benutzung der Arbeit vorher die Tafelbezeichnungen richtig abändern zu wollen, da sonst die Auffindung der Abbildungen sehr erschwert wird.

Es ist zu setzen:

statt Tafel XXIV Abb. 5, 6, 7 u. s. w. bis 14
richtig „ **5a, 5b, 5c** u. s. w. „ **5k,**

weiter:

statt Tafel XXV. Abb. 1, 2, u. s. w. bis 6
richtig „ **1a, 1b** u. s. w. „ **1f,**

statt Abb. 7—14
richtig „ **2—9;**

statt der Formel S. 698 oben: $In = \frac{63}{4} = 13,2$,

muss es heissen: $In = \frac{63}{4} = 15,75$.



Zeitschı

XXV.

Die Bewegungen der Speiseröhre unter normalen und pathologischen Verhältnissen auf Grund röntgenkinematographischer Untersuchungen.

Von

F. Kraus.

(Hierzu Tafel XII—XVI und 96 Textfiguren.)

In No. 9 der Deutschen medicinischen Wochenschrift, 1912 (S. 393) habe ich bereits eine kurze zusammenfassende Mittheilung über meine einschlägigen Versuchsergebnisse gemacht. An dieser Stelle möchte ich Näheres in Betreff der einzelnen Versuche, einen Theil der Originalbilder und im Uebrigen eine grosse Zahl der nach den Originalen angefertigten (schematischen) Skizzen publiciren.

Ich habe die Röntgenkinematographie zum Studium des Schluckaktes verwendet, in der Einrichtung, welche ihr für die Aufnahme von in Bewegung befindlichen Organen des Menschen Kästle, Rieder und Rosenthal gegeben haben[1]). Auf die erste (buccopharyngeale) Periode des (normalen) Schluckens kann, wegen des zu langsam möglichen Plattenaustausches, die Bezeichnung „Bioröntgenographie" im Sinne der genannten Autoren bisher nicht zur Anwendung kommen. Wenigstens für die längerdauernde zweite (ösophageale) Phase ist die Analyse einer gewissen Anzahl von Einzelbildern desselben Schluckes möglich, und deren übereinander gelegte Pausen verschaffen, wenn auch kein absolut vollständiges, aber doch ein annähernd zusammenfassendes Gesammtbild von Art und Ablauf des mechanischen Vorgangs beim Schlucken.

Der Plattenwechsel erfolgte in allen meinen Versuchen in 1,6 Secunden, die Röhre leuchtete 0,5 Secunden (oder weniger) auf (immer 12 Bilder in 20 Secunden).

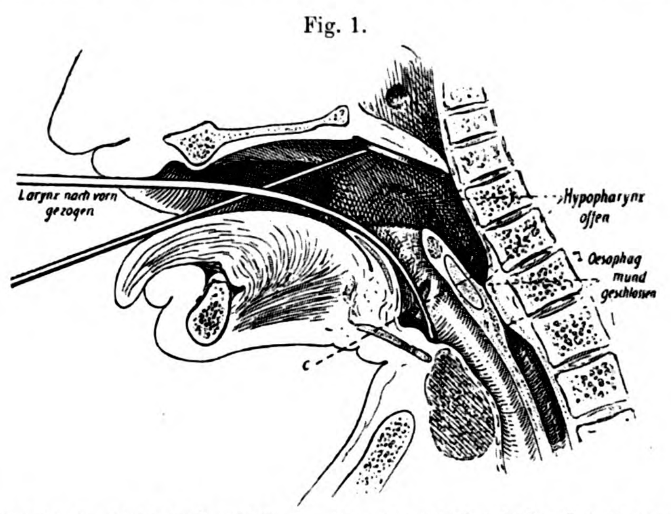
In meiner vorläufigen Mittheilung habe ich bereits ausgeführt, wie ich mir das Röntgenverfahren als Ergänzung der übrigen hier anwendbaren Untersuchungsmethoden (besonders der graphischen, der laryngologischen) denke; man erhält bei der Beobachtung mittels des Fluorescenzschirms und aus der Uebereinanderlagerung der Einzelphotogramme eine Art „Gesammtprofil" der Schluckbewegung. Dazu kommt der Aufschluss, den das Röntgenverfahren über das Lumen der Speiseröhre in der Ruhe

1) Kästle, Rieder und Rosenthal, Münchener med. Wochenschr. 1909. No. 6. Zeitschr. f. Röntgenkunde. XII. 1910. S. 1.



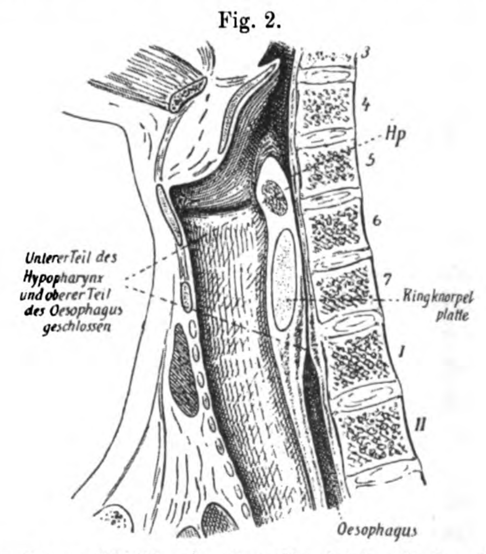
und während des Schluckvorgangs ganz direct fürs Auge gewährt, sowie eine grosse Zahl sicherer Anhaltspunkte zur Beurtheilung der relativen Höhenlage. Die Ansicht des Brusttheils gewinnt man am Thoraxbild in der ersten und vierten schrägen dorsoventralen Durchleuchtungsrichtung Holzknechts. Stürtz hat in meiner Klinik auf gewisse Vortheile der Untersuchung im letzterwähnten Durchmesser für die Details des

Fig. 1.



„Mund" der Speiseröhre nach Killian. Zum Vergleich mit den Röntgenogrammen.

Fig. 2.



„Mund" des Oesophagus (Killian). Zum Vergleich mit den Röntgenogrammen.

untersten Oesophagusabschnittes und der Cardia hingewiesen. Durch Röntgenaufnahmen des Halses in querer (etwas schräger) Richtung kann man dann noch Pharynx, Hypopharynx und den obersten Abschnitt des Oesophagus vollständig zur Anschauung bringen.

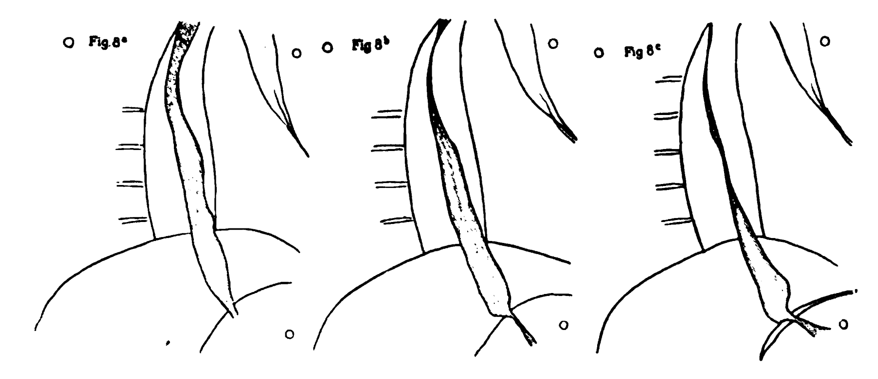
Grossen Werth lege ich darauf, dass für meine Versuche flüssige (flüssig-breiige) Schluckmassen verwendet worden sind. Auch unter

physiologischen Verhältnissen sind die Bissen, wenn sie nicht von vornherein flüssig waren, ja wenigstens weich, leicht formbar. Das Kauen macht auch feste Nahrungsstoffe dickbreiig, plastisch. Kapseln kamen bei mir bloss zur Anwendung, um deren Unzweckmässigkeit zu erweisen.

Eine Reihe von Versuchen (Auswahl), die an gesunden und kranken Menschen ausgeführt wurde, soll durch ihre Ergebnisse die eingangs erwähnten Einzelheiten darlegen.

Versuch I. Normaler Mensch (s. Tafel XII, Fig. Ia, Ib, Ic).

Bismutsuspension (50 Bismutum carbonicum, 50 Milchzucker, 80 Wasser). 6 Aufnahmen in 10 Secunden, zweimal geschluckt in Pausen, bei a und g. Fig. 8a bis m.



a) Unteres Ende des Oesophagus (Cardia) spitz, dort Bismut abgeschlossen. Dünner Faden nach dem Magen oberes Ende der Speiseröhre mit Luft gefüllt.

b) Oberstes Ende des Oesophagus (Mund der Speiseröhre, vergl. Fig. 1, 2 nach Killian, welche den Vergleich mit unsern Röntgenbildern erleichtern sollen) schliesst sich, gleicht einem Faden. Die unteren beiden Oesophagusdrittel sehen breiter aus wie in a. Oben Luft, unten Flüssigkeit. Unteres Ende spitz, dünner Faden nach dem Magen.

c) Contraction der Speiseröhre von oben nach unten herabgeschritten; nurmehr im unteren Drittel Luft, Flüssigkeit. Faden nach dem Magen.



d) Fast alles bis auf einen Faden verschwunden.

e, f) Faden.

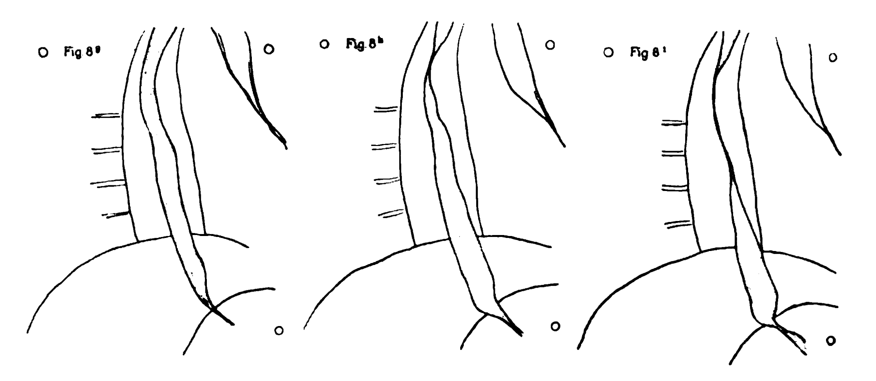
Der ganze Schluckackt hat 7,5 Secunden gedauert.

g) Zweiter Schluck interessanter, weil der erste Beginn zu sehen. Der ganze Oesophagus zunächst gefüllt mit der Suspension, Luft kaum zu sehen. Unteres Ende

der Speiseröhre wieder fadenförmig ausgezogen. Lichtung des Oesophagus verschieden weit, oben enger.

h) Oberster Theil vom Oesophagusmund her zusammengezogen. Daran schliesst sich eine (nach oben spitz zulaufende) Luftblase: der untere Abschnitt weiter als in g, nach unten ebenfalls fadenförmig abschliessend.

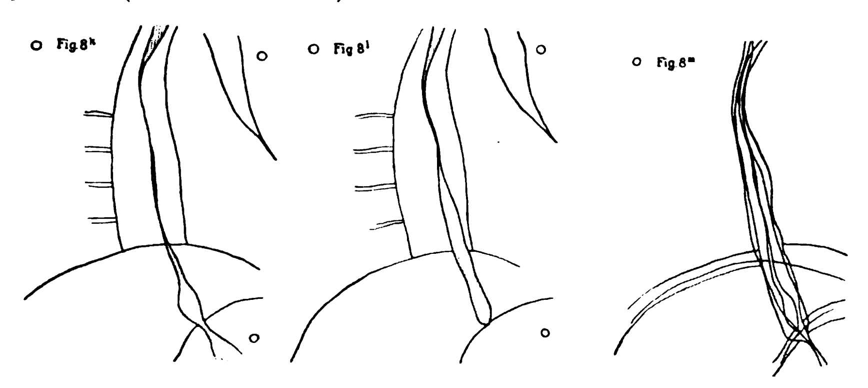
i) Contraction von oben nach unten vorwärts geschritten, immer noch Luft und Flüssigkeit da. Faden nach dem Magen dicker.



k) Oben noch sehr wenig Flüssigkeit (ein Rest). Der ganze übrige Theil der Speiseröhre bis zum untersten Ende (dort noch ein Flüssigkeitsfaden erkennbar) linienförmig zusammengezogen.

Fig. m zeigt einige übereinandergelegte Einzelphotogramme und llustrirt die Art des Ablaufs der Contractionswelle von oben nach unten.

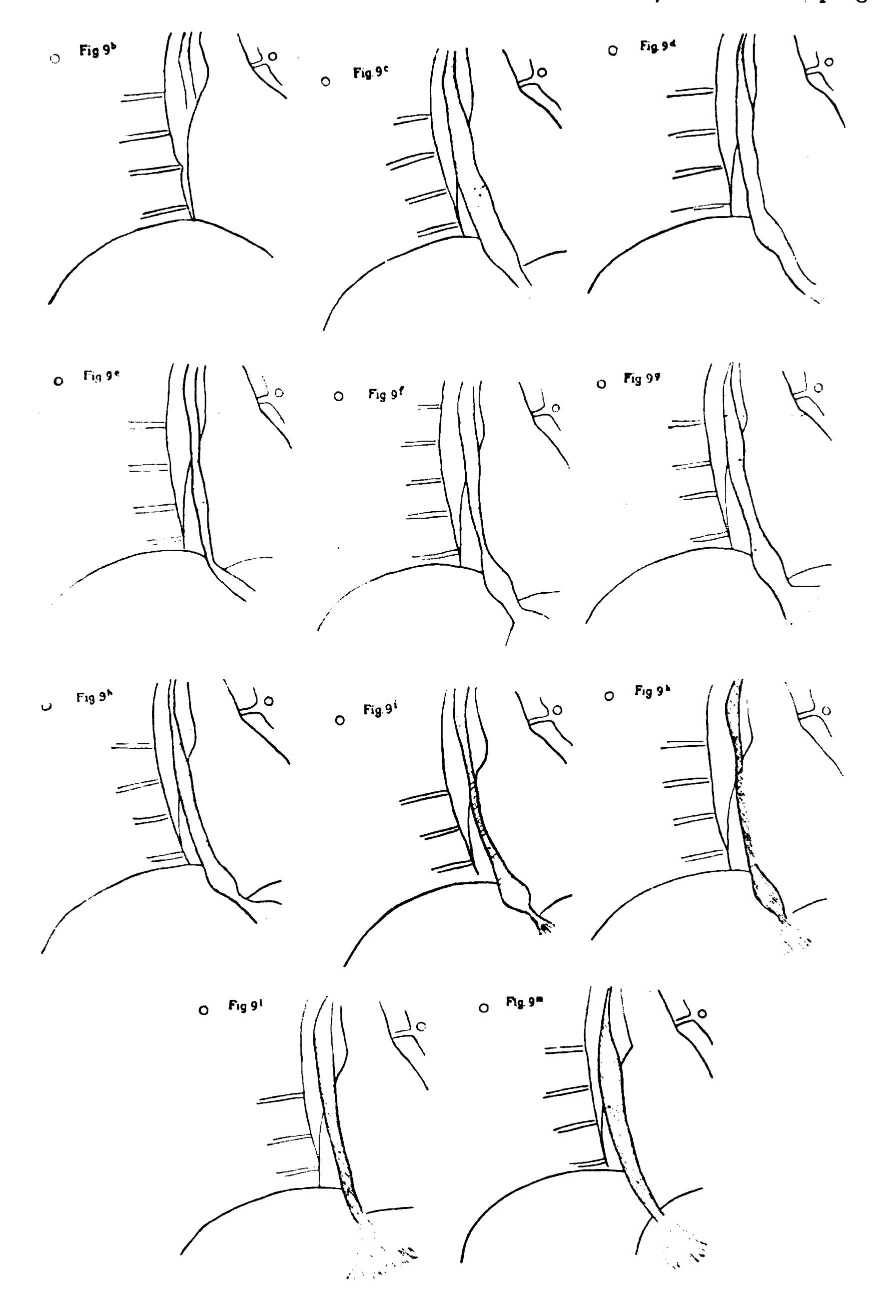
Der Faden nach dem Magen wird im Verlauf der ösophagealen Periode allmählich dicker, bleibt aber ein Faden. Der Einzelschluck hebt somit den cardialen Verschluss nicht vollständig auf. Die oesophageale Druckwelle treibt den Inhalt der Speiseröhre (immer auch Luft) durch!



Versuch II. Mann mit Syringomyelie, ohne subjective oder sonst nachweisliche Schluckbeschwerden. Im Gegentheil, Pat. kann (ähnlich wie gewisse Menschen besonders virtuos den „Bierjungen" bewältigen) grosse flüssige Bissen auffallend leicht und rasch schlucken. Die Schluckdauer beträgt in diesem Falle bloss $4\frac{1}{2}$ Secunden. Der Cardiaverschluss ist auch hier nicht etwa aufgehoben. Dagegen zeigt sich, dass sofort nach dem Schluck der Oesophagus (Brusttheil) wieder weit wird, während in Fall I die Zusammenziehung eine Weile nachdauert.

Zwischen Typ Versuch I und Typ II existiren nun unter normalen Verhältnissen alle Uebergänge; ebenso wie es Uebergänge giebt zur (pathologischen) spastischen Strictur der Cardia.

Versuch III. Fig. 9b bis m. Mann mit geheiltem luetischem Icterus. Schluckt normal. Die Versuchsperson trinkt, beständig schluckend, bis zu Platte g eine Bismutsuspension (etwa 200 ccm), wie man ein Glas Wasser schluckweise austrinkt. Man sieht an den Einzelbildern zunächst, dass der Oesophagus



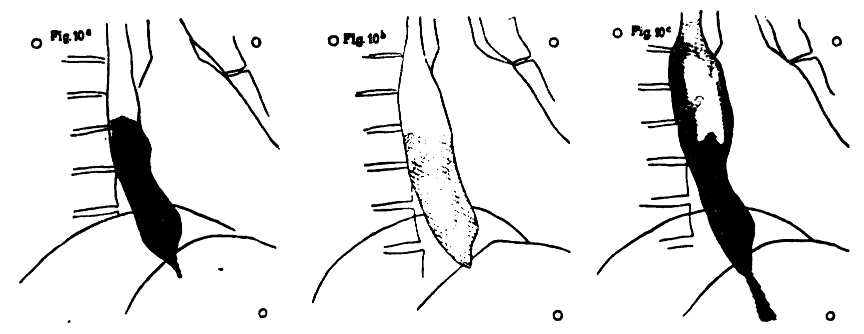
immer wieder weit wird nach der Zusammenziehung, auch wenn bloss Luft da ist, die augenscheinlich nie fehlt. Im flüssigkeitserfüllten Zustand ist in verschiedenen Höhen die Lichtung ungleich weit (kräftig ablaufende „peristaltische" Contraction). Eine Andeutung von Cardiaverschluss immer (fast immer) vorhanden (spitzes Zulaufen nach unten). Auf einzelnen Bildern (d, f, g, h) ist allerdings der Faden nach dem Magen



recht breit (zeitweises Nachlassen des cardialen Sphinktertonus bei einer Reihe von Schlucken). Eine so vollständige Aufhebung des Tonus, wie sie durch unblutige Dilatation bewerkstelligt werden kann, tritt aber jedenfalls nicht ein!

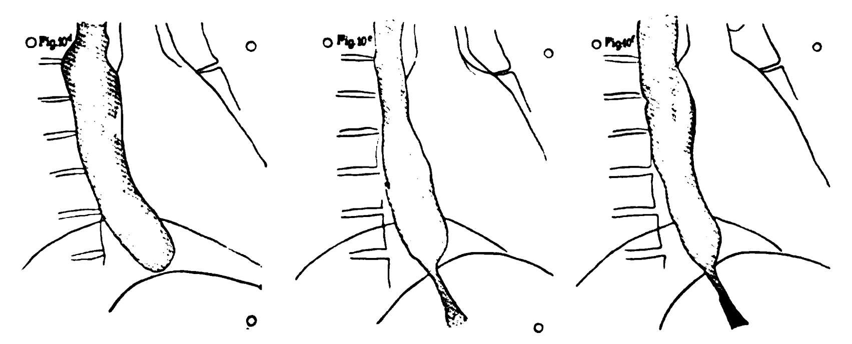
Versuch IV. Junger Mann mit spastischer Strictur der Cardia.

A. Verschluckt dicken Bismutbrei (50 Bismuthum carbonicum, 100 Milchzucker, etwas Wasser); davon mehrere Theelöffel. Fig. 10, a—l.

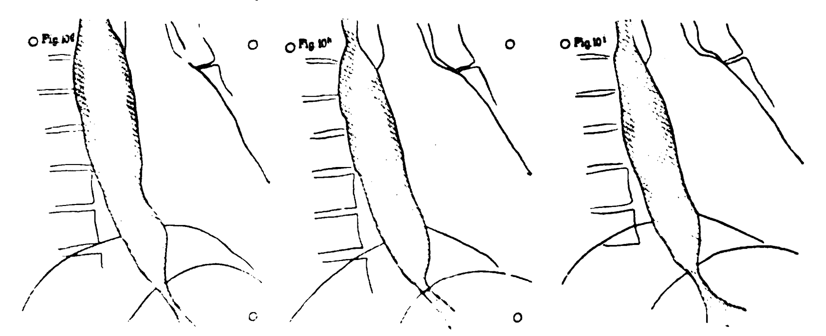


a) Man sieht sofort, dass der Oesophagus oberhalb der Cardia stark pathologisch erweitert ist. Die Cardia selbst erscheint geschlossen, kaum ein Faden nach dem Magen zu da; unteres Ende sehr spitz.

b) Oesophagus noch breiter, die nach oben horizontal abschneidende Säule ist tiefer gerückt. Ganz dünner Faden nach dem Magen.



c) Faden nach dem Magen kaum zu erkennen. Pat. hat (unwillkürlich) eine würgende Bewegung gemacht. Danach Flüssigkeitssäule oberhalb der Cardia länger, schmäler [Peristaltik, nicht Antiperistaltik (Fluorescenzschirm)]. Stärkste Verschmälerung von links her sichtbar, vielleicht vom Herzen herrührend, dessen Configuration



wesentlich geändert ist (intrathorakaler Druck). Auf der rechten Seite wurde, sicher durch den Würgakt, der Brei im Oesophagus in die Höhe geworfen. Trotzdem ist der oberste Theil der Speiseröhre (Oesophagusmund)

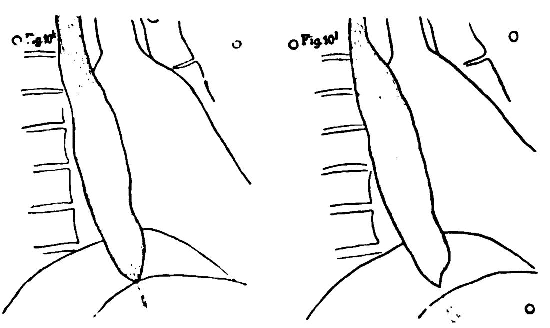
geschlossen! (Der Mechanismus des Würgens ist wohl doch in manchen Punkten anders aufzufassen, denn einfach als Umkehr des normalen Schluckaktes).

d) Brei wieder nach unten gerückt; ebenso das Herz und das Zwerchfell.

e) Man sieht deutlich wieder einen Faden, dementsprechend etwas Oesophagusinhalt nach dem Magen fliesst. Untere Hälfte des Brusttheils der Speiseröhre gleichmässig weit, wurstförmig. Oberer Theil unvollständig zusammengezogen.

f, g) Faden deutlicher. Deutliche Zusammenziehung des breigefüllten Theils der Speiseröhre; darüber das Lumen weiter.

h) Oberer Abschnitt sich deutlich zusammenziehend.



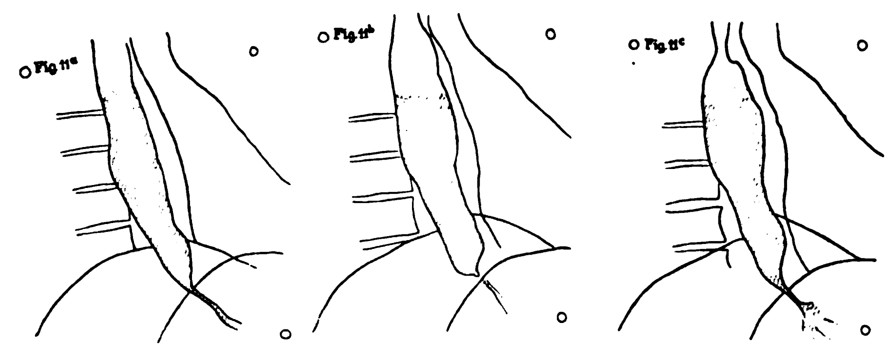
i) Faden deutlicher; wenig Inhalt.

k, l) Brei sichtlich verringert; in oberstes Oesophagusende zusammengezogen.

Besonders in den letzten Einzelphotogrammen das Lumen in verschiedenen Querschnitten sehr ungleich weit. (In normaler Richtung Contractionswelle ablaufend.) Diese Bewegung ist es offenbar, welche einen Theil des Breis nach dem Magen fortschafft. In $8^1/_2$ Sec. hat sich die Menge des schweren Gemenges um etwa ein Drittel verringert. An der geschilderten Contraction der oberste Abschnitt am stärksten betheiligt. Auch nach 22 Secunden Oesophagus noch stark gefüllt.

B. Derselbe Pat.; schluckt die früher erwähnte Suspension von Bismut. Zwei Schlucke hintereinander, Dauer des Versuchs 18,5 Secunden. Fig. 11, a—l (s. Tafel XIII, Fig. IVB, a, b, c).

a) Deutliche diffuse Erweiterung des Oesophagus. Spindelform. Cardia geschlossen. Dünner Faden zum Magen. Noch kein Niveau. Oben weit.



b) Scharfes Niveau hergestellt. Im grössten Theil das Lumen weiter, Flüssigkeit etwas gesunken. Oberes Ende des Oesophagus zieht sich zusammen; ebenso der Theil oberhalb der Cardia. Faden bloss angedeutet.

c) Oberes Ende stark zusammengezogen; unteres Ende theilweise. Faden deutlich.

d) Rohr wieder gleichmässig weit. Oben offen. Deutlicher Faden.

e) Oesophagus wieder enger, kein Niveau. Sehr deutlicher Faden.

f) Wie e; nur unteres Ende enger.

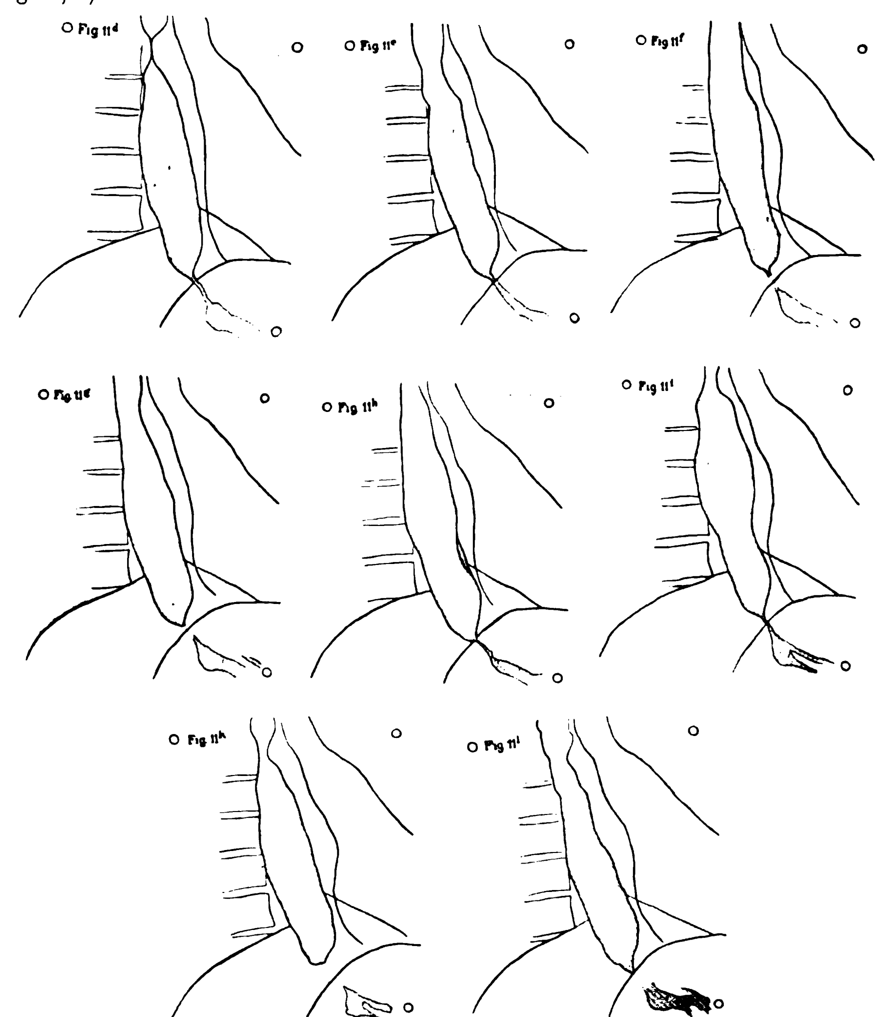


g) Oesophagus wiederum weiter, Säule kürzer. Oberes Ende zusammengezogen.

h, i) Zusammenziehung im unteren Abschnitt; i oberster Abschnitt stark contrahirt. Faden.

k) Unterer Theil wieder erschlafft, kaum ein Faden zum Magen.

l) Abermalige Zusammenziehung, besonders der oberen Hälfte. So oft die Peristole sich wiederholt, geht das Niveau der Flüssigkeit im Oesophagus verloren. Vgl. 1, e, a.



Während des Versuchs gelangt augenscheinlich nur sehr wenig vom Inhalt der Speiseröhre in den Magen. Die Zusammenziehung der Speiseröhre erreicht in diesem Fall auch nicht annähernd denselben Grad wie bei den normalen Individuen. Die Lichtung verengert sich trotzdem bis auf die Hälfte. Faden nach dem Magen fast immer bloss angedeutet. Es kommt schliesslich zur Schichtung des Inhalts.

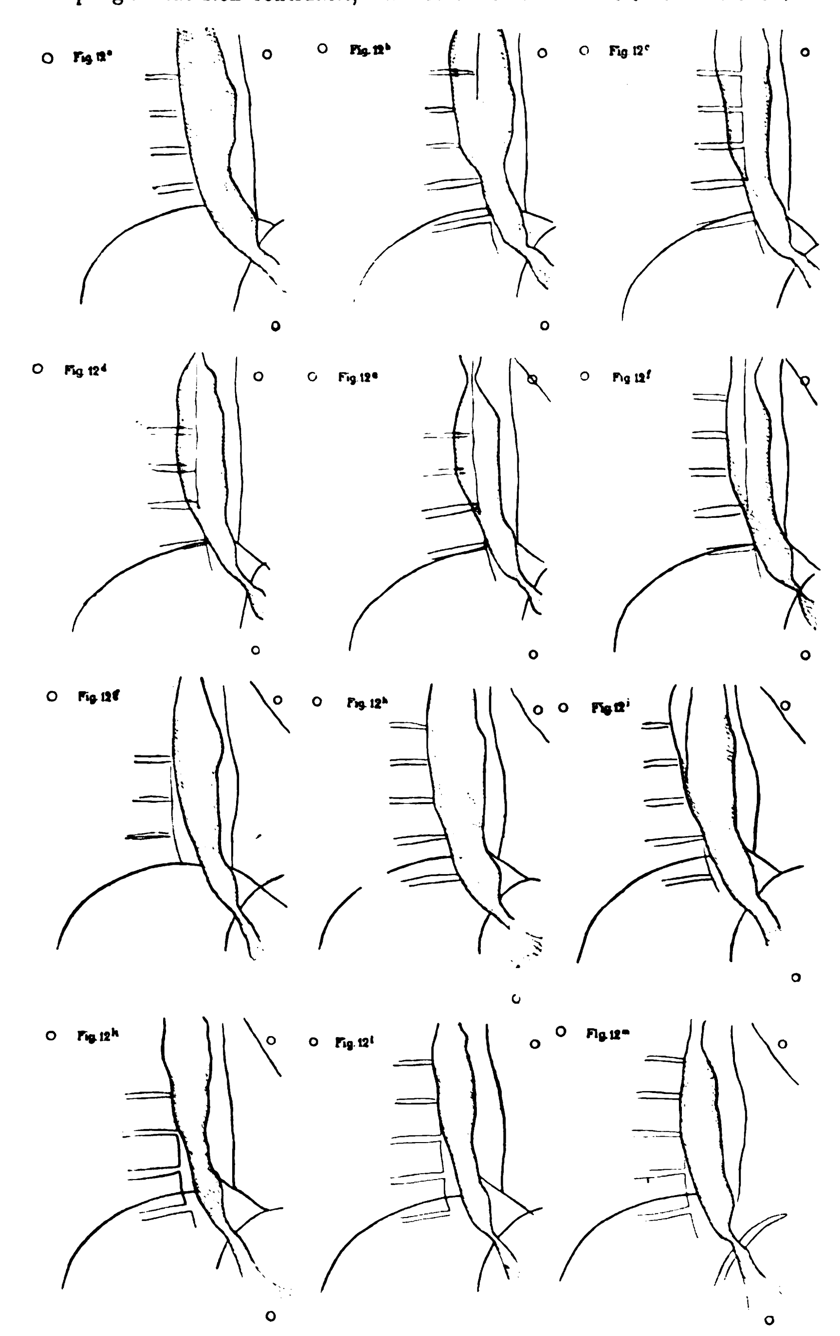
C. (s. Tafel XIII, Fig. IVC, b). Derselbe Patient unmittelbar nach unblutiger Erweiterung der Strictur mittels des Gottsteinschen Dilatators. Der Mann erklärt beim Schluckakt sofort, dass die Störung beseitigt und alles in Ordnung sei. Fig. 12, a—m.

Bei diesem Versuch werden zwei Schlucke (a—f und g—m) mit Bismutsuspension ausgeführt.



a) Noch kein Niveau hergestellt. Anstatt eines Fadens führt eine breite Strasse aus der Speiseröhre zum Magen.

b) Es hat sich eine Niveaufläche gebildet. Der untere Abschnitt des Brusttheils des Oesophagus hat sich contrahirt, der obere ist dafür weiter. Cardia offen.



c) Oesophagus grossentheils entleert. Kein Niveau. Unterer Theil zusammengezogen. Breite Strasse.

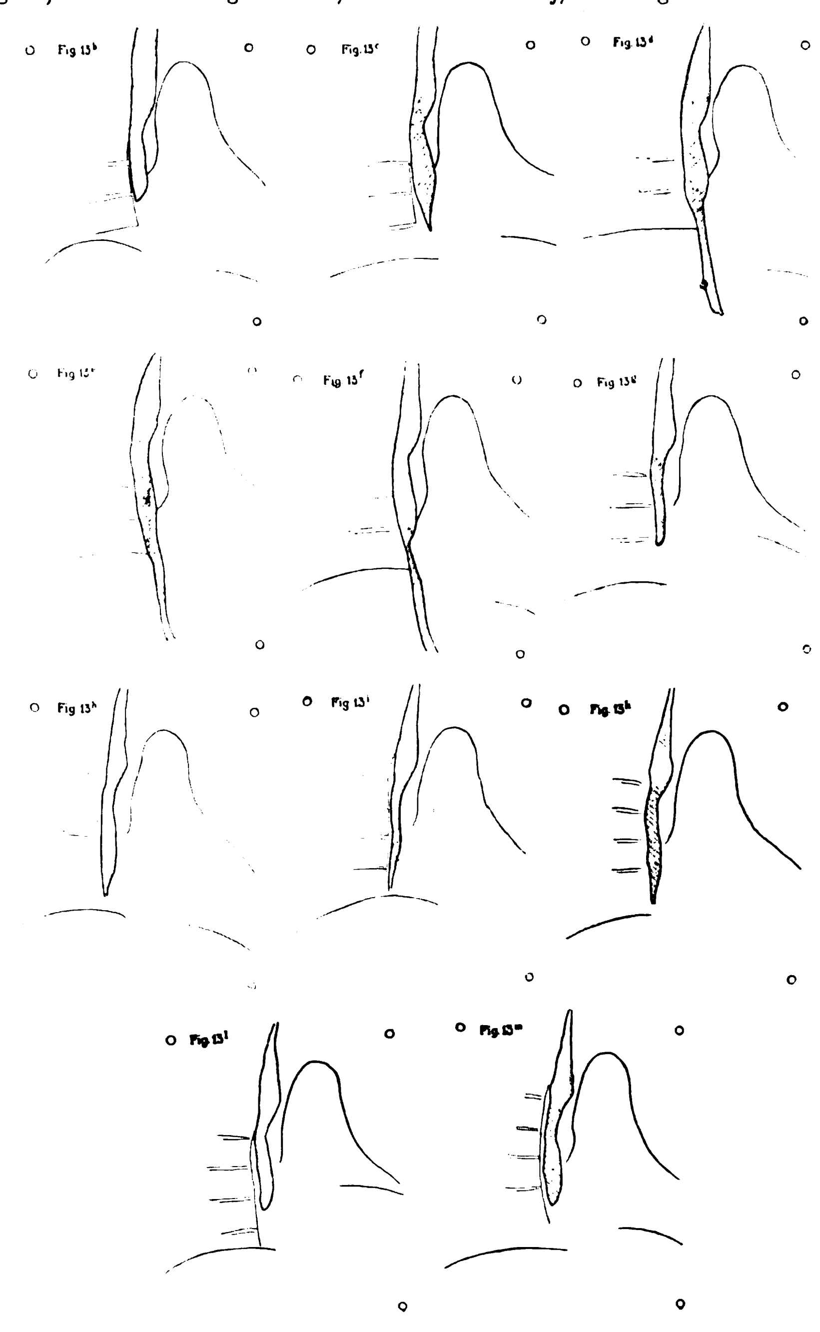
d) und e) Unterer und oberster Theil der Speiseröhre contrahirt.

f) Zum Magen führt nur mehr ein Faden.

Von g ab wiederholt sich der Vorgang wie das erste Mal. In beiden Schlucken ist unmittelbar post deglutitionem der Oesophagus weit offen, luftgefüllt. Nur der oberste Theil zieht sich zusammen usw.

Ich verfüge bereits über eine ganze Reihe von solchen Fällen (Typ I) der spastischen Cardiastrictur mit vollem gleichem Verhalten des Cardiasphinkters und der Dilatation.

Versuch V (s. Tafel XIV, Fig. V c, e). Spastische Strictur im Brusttheil. Fig. 13, b—m zwei Mal geschluckt; erster Schluck b—j, zweiter g—m.



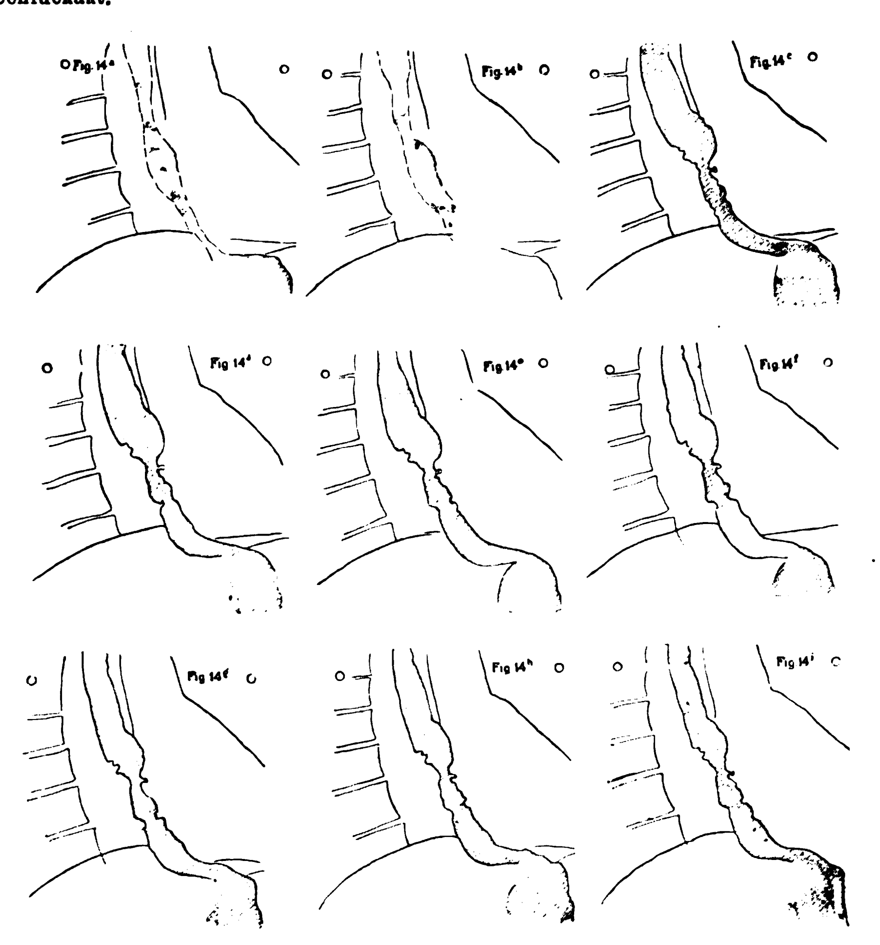
b, c) Ganzer Oesophagus gefüllt. An einzelnen Stellen das Rohr enger. Gegen die Strictur spitz auslaufend.

d, e) Oeffnet sich ganz plötzlich die stricturirte Partie, und es führt ein breites Band von ihr zum Magen.

In f) (Entleerung noch unvollständig) beginnt sich die Stricturstelle wieder stärker zu contrahiren; es bleibt wiederum nur ein Faden zum Magen. In der Zeit von 10 Secunden ist der Oesophagus nur höchst unvollständig entleert. Beim zweiten Schluck Wiederholung.

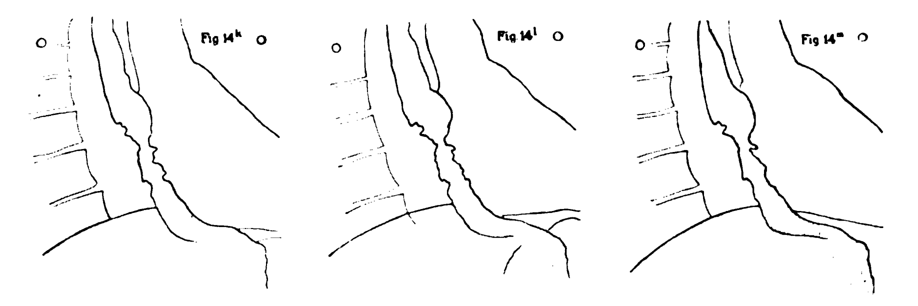
Die Fälle IV und V repräsentiren sonach zwei Typen der spastischen Strictur, IV die vollständige, V eine unvollständige. In V fehlt begreiflicher Weise (noch) die Ektasie oberhalb der Enge.

Versuch VI (s. Tafel XIV, Fig. VI d, m). Carcinom der Speiseröhre, 24 cm jenseits der Zahnreihe. Oesophagoskopisch nachgewiesen. Einziger Schluckakt, Bismutsuspension. Fig. 14, a—m. In a und b kleine Reste nach voraufgegangenem Schluckakt.



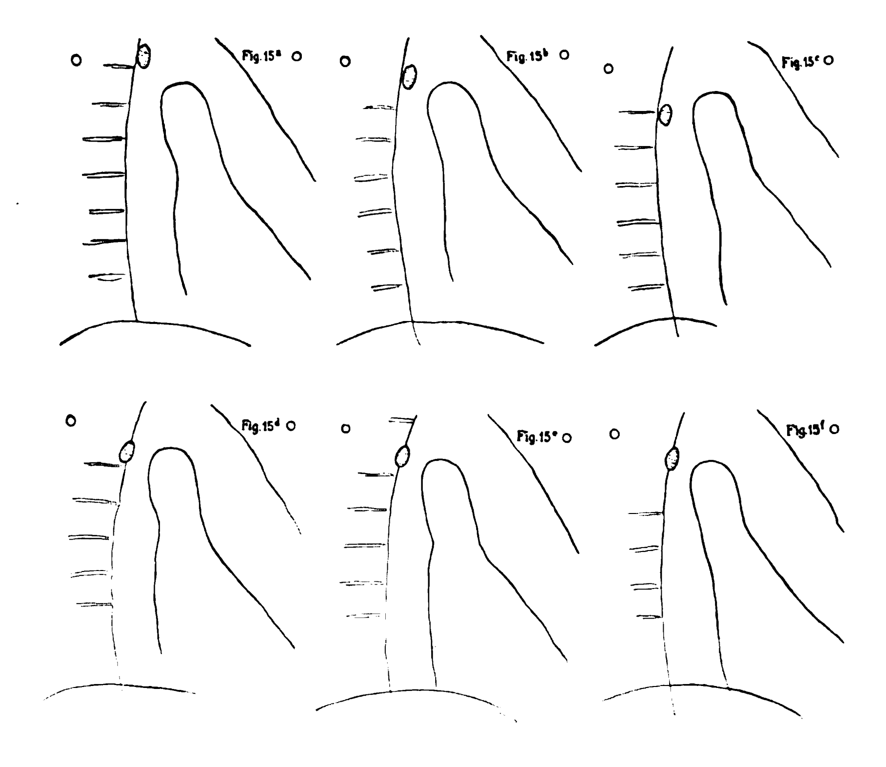
c) Ganzer Oesophagus gefüllt. Oberhalb des Neoplasmas diffuse Ektasie; auch unten das Lumen weiter. Schöner Füllungsdefect, wie nur selten bei Carcinom des Oesophagus. Die Configuration des Defects bleibt während der ganzen Beobachtung annähernd die gleiche.

Die Speiseröhre unterhalb des Carcinoms ist bald nach dem Schlucken ebenfalls ganz gleichmässig und breit gefüllt. Die Speiseröhre scheint auch verlängert zu sein und weist dementsprechende Krümmungen auf. Von Anfang an ist die Cardia ziemlich breit geöffnet und bleibt es während des ganzen Versuchs. Es liegt also hier ein analoges Verhalten vor, wie die Pylorusinsufficienz bei

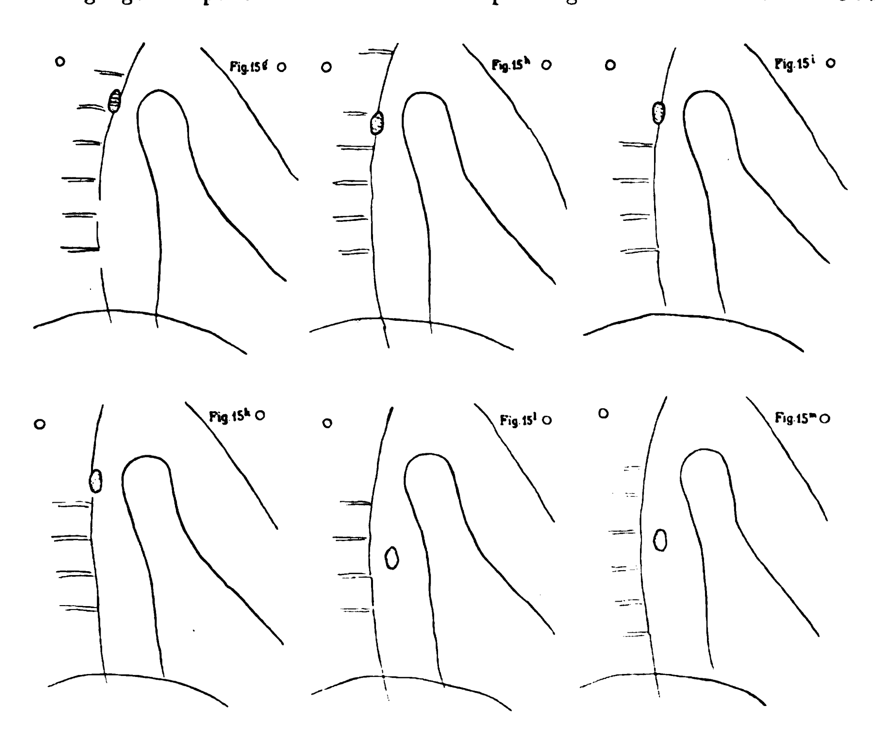


Funduscarcinom im Magen und Anacidität. In der Zeit von 17 Secunden ist das Speiserohr höchstens um ein Drittel geleert. Eine Zusammenziehung des oberen Endes des Oesophagus am Schluss tritt auch hier sehr deutlich hervor. Man hat nicht den Eindruck, dass eine Strictur die Ursache der langsamen Entleerung ist, viel wahrscheinlicher Schwäche der Contraction.

Versuch VII (s. Tafel XV, Fig. VII h, i, k, l). Fig. 15, a—m. Gesunder Mensch. Schluckt eine Bismutkapsel. Der Versuch beweist zur Evidenz, dass ein solcher Bissen sich wie ein steckenbleibender Fremdkörper verhält, keineswegs so wie die Schluckmassen unter normalen Verhältnissen (Versuchsdauer mehrere Minuten).







Will man die vorstehend analysirten Einzelergebnisse zu einem Bilde des Schluckactes, zunächst unter normalen Bedingungen, zusammenfassen, muss man sich vor allem der grundlegenden Untersuchungen von Kronecker, Meltzer[1]) und von J. Schreiber[2]) erinnern. Aus neuerer Zeit sind noch wichtig die Arbeiten von Zwaardemaker und Kindermann[3]), sowie von Kahn[4]) und von Scheier[5]). Das Röntgenverfahren zum Studium des Schluckactes war bereits herangezogen worden von Cannon und Moser[6]), von Eyckmann[7]), Hertz und Mouton[8]), von Scheier und von Schreiber (1911). G. Killian's[9])

1) Kronecker und Falk, du Bois Arch. 1880. S. 296; Kronecker und Meltzer, Ebendaselbst. 1883. S. 337; Kronecker, Die Schluckbewegung. Vortr. Gesellsch. f. Heilkunde. Berlin 1884. Sep.; Derselbe, Artikel Déglutition. Dict. Ch. Richer. Paris 1900; Meltzer, F., Physiol. Centralbl. XIX. No. 26; XXI. S. 3.; Derselbe, Proceedings of the Society for Exp. Biology and Medicine. 1907; Meltzer und Auer, Ebendaselbst. 10. Dec. 1906. Schmidt's Jahrb. 297. S. 56.

2) J. Schreiber, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 46. Bd. 1901. Schluckmechanismus, Berlin, A. Hirschwald, 1909; Arch. f. exp. Pathol. und Pharmakol. 67. Bd. 1911. S. 72; Arch. f. Verdauungskrankh. XVII. 647. 1911.

3) Zwaardemaker und Kindermann, Ned. Tijdschr. v. Geneesk. II. No. 21. 1903.

4) R. H. Kahn, Engelmann's Arch. 1906.

5) M. Scheier, Beiträge von Passow und Schaefer. IV. 1900.

6) Cannon und Moser, The Amer. Journ. of Physiol. Vol. I. No. 1. 1898.

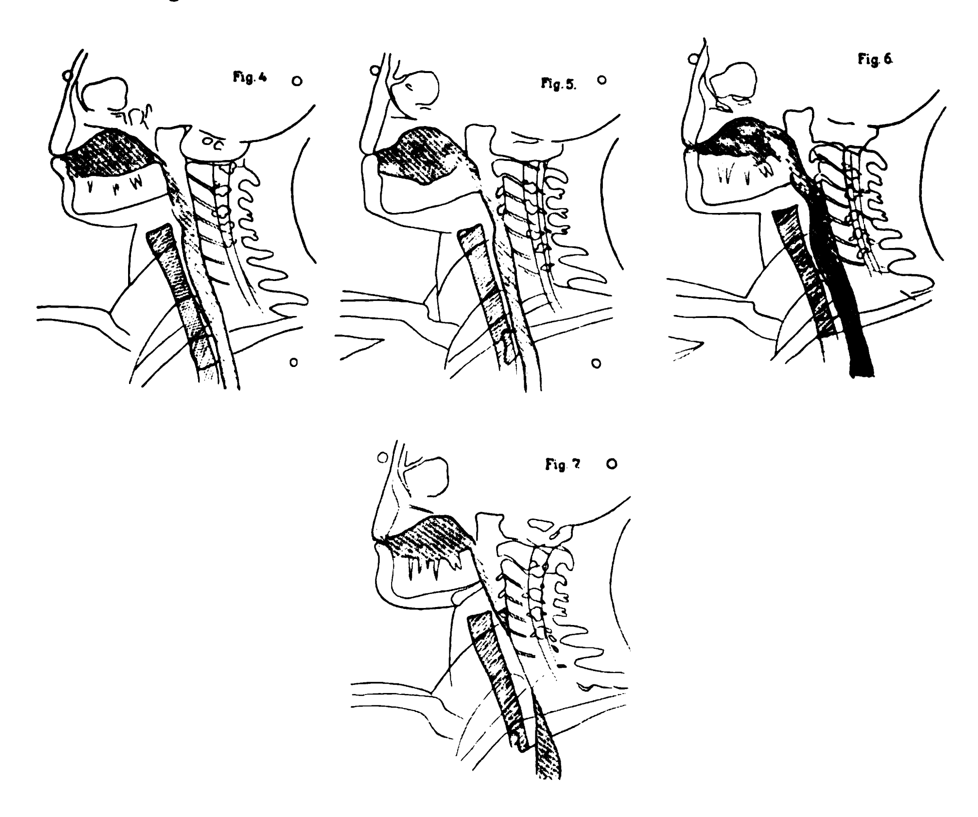
7) Eyckmann, Pflüger's Archiv. 99. Bd. S. 513.

8) Hertz und Mouton, Guy's Hospital Reports. 1907. 61. Bd.

9) G. Killian, Zeitschr. f. Ohrenheilk. u. f. Krankh. d. Luftwege. 15. Bd. S. 1.

Mittheilung über den Mund der Speiseröhre enthält u. A. auch sehr beachtenswerte, unsern speciellen Gegenstand betreffende Angaben. Ein weiteres Eingehen auf den Inhalt der einschlägigen Literatur ist hier nicht beabsichtigt. Die starken ursprünglichen Differenzen zwischen den erstgenannten Autoren beherrschen, wie man schon meiner ersten Mittheilung entnehmen kann, wohl auch heute noch vielfach die Discussion. Im Grossen und Ganzen nähert sich die von mir, ich möchte ausdrücklich betonen, mit einseitiger Methode gewonnene Anschauung doch viel mehr derjenigen von Kronecker und Meltzer.

Wie andere Autoren unterscheide ich zwei Hauptperioden des Schluckens, die buccopharyngeale und die ösophageale, und zwar in einem ganz bestimmten Sinn.



Fassen wir zunächst das einmalige Schlucken einer weichen (flüssigen) Masse ins Auge. Theilweise haben wir es in unserer Macht, den Einzelbissen gross und klein zu gestalten. Der für uns wichtigste Theilact der ersten Periode ist die (von Kindermann sogenannte) „Austreibungs“ phase. Zusammen mit dem Pharynx wird durch diesen Act in Einem auch schon der Oesophagus ohne eigene musculäre Thätigkeit seiner Musculatur gefüllt. War der Bissen genügend gross gewählt, gelangt die Schluckmasse bis zur Cardia; ist er kleiner (klein) ausgefallen, sieht man in den Einzelbildern unterhalb des Hypopharynx auch theilweise Füllungen der Speiseröhre (Fig. 4—7). (Vgl. auch Tafel XVI, Fig. VIII i, l, m.) Ein Theil der Schluckmasse passirt auch fast sofort die Cardia. Diesen Theil abgezogen,



ist nie der ganze Oesophagus, von der Cardia bis herauf zum Killian'schen Oesophagusmund mit der Suspension erfüllt. Immer steht noch Luft über der Schluckmasse.

Nur beipflichten kann ich Schreiber, wenn er seine einschlägigen Beobachtungen am Schirm von einem Unbefangenen, der den Schluckact mit anderweitigen Methoden nicht schon analysirt hat, als ein Hinab-„schiessen“, „-Spritzen“ durch Pharynx, Hypopharynx und Speiseröhre in einem Zuge interpretiren zu lassen geneigt ist. Aber wenn es auch gewiss ist, dass die erste Periode des Schluckens in Wirklichkeit auch aus Theilacten sich zusammensetzt, welche durch das Röntgenverfahren nicht erschliessbar sind, so lässt dieses letztere doch alle Annahmen ausschliessen, nach welchen der Uebertritt der Schluckmasse aus dem Hypopharynx nach der Speiseröhre abgesetzt vor sich gehen würde. Es scheint mir im Hinblick auf die zum Theil gegensätzlichen Darstellungen von Kronecker-Meltzer einer- und Schreiber anderseits wichtig hervorzuheben, dass so etwas weder mittels des Fluorescenzschirms noch auf Einzelphotogrammen erweislich ist. Die erste Periode des Schluckacts (die buccopharyngeale) geht nicht bloss bis zum Mund des Oesophagus, so zwar, dass von da ab eine alsbald einsetzende peristaltische Thätigkeit der Speiseröhre die weitere Bewegung der Suspension übernehmen würde, und dass alle Fortbewegung der Schluckmasse im Oesophagus völlig unabhängig vom Stempeldruck des M. mylohyoideus geschähe.

Ich will mich bei der Darstellung der thatsächlichen Verhältnisse am besten fast wörtlich an meine Ausführungen in der vorläufigen Mittheilung halten. Wenn der schluckfertig hergestellte Bissen das Cavum orale bis zum Palatum voll ausfüllt, sieht man den Pharynx und den Hypopharynx offen als Luftraum bis zu dem geschlossenen Oesophagusmund Killian's (Höhe des 7. Hals-. bezw. des 1. Brustwirbels bei mittlerer Kopfhaltung). Ob dann die Schluckmasse ganz oder theilweise als Bissen durch die Zunge nach dem Pharynx getrieben wird: im Moment, in welchem der Larynx die bekannte Einstellung erfährt, erschlafft augenscheinlich der genannte „Sphincter“ und bleibt es, bis der (flüssige, breiige) Bissen nach dem Oesophagus geworfen ist. Nach der Austreibung, mit dem Zurücktreten des Larynx, erscheint auch der Oesophagus oben wieder geschlossen, die Speiseröhre endet hier spitz auslaufend (7. Hals-, 1. Brustwirbelkörper). Schreiber, der den oberen Oesophagusverschluss kennt und im Uebrigen keinen isolirbaren „hauptsächlichsten“, „eigentlichen“ Schluckmuskel anerkennen will, lässt an der Herausbeförderung des Bissens aus der Mundrachenhöhle in die Speiseröhre doch gerade die Constrictores pharyngis „offenbar den entscheidenden Antheil“ nehmen. Obwohl aber in diesem Punkte, mindestens bezüglich des Hypopharynx, vom Augenblick des Beginns der Austreibungsphase eine Täuschung kaum möglich ist, kann man weder mit dem Fluorescenzschirm, noch in Röntgenphotogrammen von einer solchen Action der Pharynxmuskeln etwas erkennen. Es ist also doch wohl wahrscheinlicher, dass, wie Kronecker und Meltzer angeben, die Schluckmasse im Wesentlichen durch den schon angedeuteten Mechanismus der Mm. mylohyoidei (und hyoglossi) eventuell durch die ganze Schluckbahn, bezw. tief hinab in

den Oesophagus geworfen („gespritzt") wird, notabene, bevor wirkliche Contractionen der Pharynx- (Hypopharynx-) und Oesophagusmuskeln, eingeschlossen den Mund der Speiseröhre, sich geltend machen. Die Schluckmasse wird nicht (durch den Mylohyoideus) in den Pharynxraum geworfen und hier zusammengepresst, bis unter dem Druck der den Pharynx begrenzenden Muskeln das Ostium oesophagi (wie am Herzen das Ostium aortae) sich öffnet, so dass jetzt erst der Bissen aus der Tiefe des Pharynx in die Speiseröhre eintreten würde. In den Photogrammen sieht man allerdings regelmässig oben einen Knick, welcher jedoch von dem vorgelagerten starren Larynx herrührt, der „wie eine Sperrfeder den Oesophaguseingang (in weiterem Wortsinn) gegen die knöcherne Rachenwand andrückt". Dass die Erweiterung des Speiseröhrenmundes im Moment des Beginns der Austreibungsphase der ersten Schluckperiode nicht einfach passiv (Kronecker-Meltzer: Einfluss der Mm. geniohyoidei, Unterstützung der Mm. thyreoidei, welche den Oesophagus mit hinaufziehen und spannen; Schreiber: Erhebung des Larynx, welche den Ringmuskelverschluss aufhebt) zu Stande kommt, dafür spricht nicht bloss die sofortige nachträgliche Wiederherstellung des Verschlusses, sondern, noch mehr, die regelmässig gerade am Speiseröhrenmund einsetzende „Peristole", welche in der zweiten (ösophagealen) Schluckperiode eine Hauptrolle spielt. Es handelt sich sonach in Wirklichkeit um das Nachlassen eines musculären (Sphincter-) Mechanismus, ganz im Sinne von G. Killian.

Schreiber und andern Autoren müssen wir dagegen in dem Punkte zustimmen, dass sich die buccopharyngeale Periode des Schluckens nicht in der kurzen Zeit von weniger als einer Zehntelsecunde vollendet. Man muss vielmehr annehmen, dass dieser ganze erste Theilact 0,75—1 Secunde dauert, dass er aber, unter normalen Verhältnissen, in wenig über 1 Secunde bei flüssiger (breiig flüssiger) Schluckmasse unbedingt beendet ist.

Die zweite (oesophageale) Periode des Schluckactes ist in der Art des Ablaufs und der Einzelgeschehnisse kinematographisch besser analysirbar, da sie etwa 4—6 Secunden (unter normalen Bedingungen) zu dauern pflegt. Sie ist durch wirkliche Bewegungsvorgänge in den Oesophagusmuskeln und durch das charakteristische Verhalten des Cardiaverschlusses gekennzeichnet.

Von den Autoren, z. B. auch von Zwaardemaker-Kindermann, wird die Bedeutung der oesophagealen Periode gering eingeschätzt. Das würde theilweise wohl auch der Auffassung von Kronecker-Meltzer entsprechen. Aus meinen Untersuchungen geht aber doch hervor, dass es sich normaler Weise nicht etwa bloss um eine Austreibung mehr oder weniger geringfügiger liegengebliebener Speisereste nach dem Magen handelt. Es spielt sich hier vielmehr in Wirklichkeit ein durch das Ineinandergreifen zweier musculärer Mechanismen zweckmässig bewerkstelligter Transport des grössten Theiles des Bissens beim einzelnen Schluckact (flüssige, breiigflüssige Schluckmasse) ab. Nur ein kleiner Theil des Schluckmaterials gelangt unter diesen Bedingungen schon durch die musculäre Action der ersten (buccopharyngealen) Periode in den Magen ohne die Eigenperistaltik des Oesophagus. In der zweiten Periode läuft eine

typische, stets an derselben Stelle (dem Killian'schen Speiseröhrenmund) einsetzende Contractionswelle („Peristole") den Oesophagus hinab. Im Brusttheil besitzt nach allgemeiner, schon durch v. Mikulicz hinreichend gesicherter Annahme die Speiseröhre ein nicht geschlossenes Lumen. Ein von Sauerbruch und v. Hacker urgirter Verschluss der Speiseröhre im unteren Abschnitt (die den Oesophagus umgreifende Zwerchfellschlinge) spielt nach meinen Beobachtungen beim Schluckact keine besondere Rolle. Wohl aber der tonische Verschluss, welcher, wie zunächst Sinnhuber in meiner Klinik gezeigt und wie v. Mikulicz nachher zustimmmte, zwischen Oesophagus und Magen (Cardia), von Aenderungen beim Schluckact und z. Th. während der Magenverdauung abgesehen, beständig vorhanden ist. Das jeweilige Offen- und Geschlossensein des Lumens im Brusttheil der Speiseröhre beim Schlucken des Bismutbreies lässt sich röntgenographisch leicht und anschaulich darstellen, weil an der Wand stets etwas Bismutcarbonat kleben bleibt.

An Röntgenbildern kann man, wie auch schon Hertz und Mouton gesehen haben, sicher nachweisen, dass der Cardiasphincter (durch vorübergehende Zunahme seines Tonus) ein Stocken der Flüssigkeitssäule für eine gewisse Zeit bewirkt und den Inhalt nur als Faden oder dünnen Streifen nach dem Magen abfliessen lässt. Dieses Abfliessen erfolgt nicht etwa bloss durch die Schwere, sondern durch die Muskelkraft des Oesophagus. Die Röntgenkinematographie zeigt, dass die am Speiseröhrenmund einsetzende Peristole stets von oben nach unten fortschreitet und dass mit der Bismutsuspension immer auch Luft (zweites Schluckgeräusch) nach dem Magen geführt wird, etwa wie man eine senkrecht hängende Wurst, die unten theilweise verschlossen ist, mit den Fingern von oben nach unten „ausstreift". [Vergl. auch die auf (theilweise irrigen) Annahmen v. Mikulicz' fussenden Bemerkungen Vollbrecht's[1])].

Beim Trinken eines ganzen Glases von Bismutsuspension in wiederholten Schlucken (wie beim normalen Trinken) erscheint später der cardiale Spinctertonus etwas stärker gehemmt; es wird aber auch die oesophageale Peristole nach dem, was man sieht, kräftiger; auch dauert dieselbe an.

Das Verhalten des cardialen Sphinctertonus schwankt bei gesunden Menschen in sehr merklicher Breite. Bei Leuten, welche grössere Mengen rasch hinabtrinken können, ist der Tonus labiler. Ebenso aber giebt es auch Uebergänge zu dem Grade des Verschlusses, welcher dem Spasmus cardiae fataler Weise eigenthümlich ist. Nie aber wird, auch beim wiederholten Schlucken, in der Norm der cardiale Sphinctertonus etwa so völlig aufgehoben, wie es z. B. geschieht durch die unblutige Dilatation des Muskels (vergl. oben die Fälle von Cardiospasmus). Nach einer solchen Dilatation strömt der Brei sofort und dauernd als breites Band aus dem Oesophagus in den Magen. Einen offenen Sphincter fand ich auch in dem Falle von Speiseröhrenkrebs wenig unterhalb der Mitte des Brusttheils. Ein Vergleich mit dem Funduscarcinom des Magens und der bekannten Unschlussfähigkeit des Sphincter ani bei Darmundurchgängigkeit

1) Vollbrecht, Wiener med. Wochenschr. 1906. Nr. 35—37.



läge nahe. Doch kann an dieser Stelle nicht weiter auf die Sache eingegangen werden.

Killian hat mit überzeugenden Gründen die Zweckmässigkeit des tonischen Schlusses des Oesophagusmundes dargethan. Bei Beginn der Contraction der Speiseröhre wird dadurch jedem Regurgitiren vorgebeugt. Ich selbst möchte hinzufügen, dass bei Würgbewegungen (vergl. den ersten Fall von Cardiospasmus), wenn die Schluckmasse im erweiterten Oesophagus emporspritzt, der Sphincter des Mundes zunächst geschlossen bleibt. Man hat beim Würgen ja auch eine deutliche Empfindung von Contraction der Pharynxmusculatur, eine eigene Art von „Globus". Eine Zweckmässigkeit muss wohl auch für den zeitweiligen stärkeren Schluss des Cardiasphincters in der oesophagealen Periode des Schlukactes angenommen werden. Die neuere Angabe von Meltzer, dass Versuchsthiere (Hunde), deren Schluckbahn für wenigstens 15 ccm von wirksamer Musculatur frei präparirt ist, doch Milch aus einem am Boden stehenden Gefäss in den Magen „schlucken", spricht wenigstens nicht dagegen. Dieses Schlucken ist ein blosser Ersatz für physiologisches Schlucken, ähnlich demjenigen von Menschen, deren Oesophagus durch einen Darmtheil oder (Payr) durch Haut ersetzt ist.

Meine Versuche mit Kapseln haben mir nur gezeigt, dass auch bei völlig normalem Speiserohr solche „Bissen" sich wie steckenbleibende, nur recht langsam gleitende Fremdkörper, nicht wie die physiologischen Schluckmassen verhalten. Ich kann nur warnen, Beobachtungen mit diesen Arten des Bissens auf die natürlichen Verhältnisse zu übertragen.

Ueber die „Atonie" der Speiseröhre (Holzknecht) besitze ich sonst keine röntgenkinematographischen Erfahrungen. Das Wichtigste in Betreff der gewonnenen Befunde bei Cardiospasmus wurde bereits gesagt. Es sei bloss noch hervorgehoben, dass bei dieser Affection die Contraction der Speiseröhre in der oesophagealen Schluckperiode nicht fehlt, dass sie sich erventuell verstärkt geltend macht; sie kommt aber gegen den cardialen Sphincterspasmus nicht auf. Sie ist (auf dem Schirm) nicht antiperistaltisch.

Berlin, im Februar 1912.

Erklärung der Abbildungen auf Tafel XII—XVI.

Die Figuren in den Tafeln sind Einzelphotogramme aus den Versuchen I—VII; die Bezeichnung deckt sich mit den Buchstaben der Versuchsserien. VIII i, l, m illustrirt die buccopharyngeale Schluckperiode.



XXVI.

Aus dem Laboratorium der medicinischen Klinik in Erlangen.

Studien zur Verdauungsleukocytose beim Kaninchen und beim Hund.[1)]

Von

Moritz Brasch.

Wenn Nägeli[2)] in seinem Werk über „Blutkrankheiten und Blutdiagnostik" schreibt: „Es gibt kaum ein Problem der Hämatologie, das heute so wenig gelöst erscheint als das der Verdauungsleukocytose", so muss man ihm beim Studium der bis jetzt erschienenen Arbeiten und der verschiedenen, sich zum grossen Theil direct widersprechenden Ansichten der einzelnen Autoren vollständig Recht geben. Bedenkt man, welch grosse Bedeutung unter Umständen das Vorhandensein einer Leukocytose in diagnostischer Beziehung haben kann, so sollte man sich eigentlich wundern, dass man über das Wesen einer so physiologischen Vermehrung der Leukocyten, wie sie bei der Verdauungsleukocytose eintritt, noch immer so wenig positive übereinstimmende Resultate zur Verfügung hat. Betrachtet man aber die verschiedene Art und Weise, wie die einzelnen Autoren vorgingen, und die Verschiedenheit der Versuchsobjecte, an denen sie ihre Studien vornahmen, so werden die Differenzen in den Ansichten gleich um ein Wesentliches verständlicher.

Schon in der Mitte des vorigen Jahrhunderts wurde von Nasse und Moleschott[3)] eine Vermehrung der farblosen Zellen nach aufgenommener Nahrung constatirt. Moleschott stellte den Satz auf, dass „eiweissreiche Kost die Zahl der weissen Zellen erheblich vermehre und dass ferner die Zahl nach eiweissarmer Nahrung gleich der aus dem Mittel zwischen eiweissreicher und normaler Kost sei". Er bestimmte aber nur das Verhältniss der rothen zu den weissen Blutkörperchen und bringt infolgedessen keine absoluten Zahlen. Bei der geringen Zahl von weissen Blutkörperchen, die er zählte, würden sich bei der nachträglichen Multiplication natürlich grosse Fehler ergeben, so dass also seine Resultate nicht weiter verwerthbar sind. Auch der Apparat, dessen er sich bei der Zählung bediente, war durchaus mangelhaft. Es waren nämlich über das Ocular einfach 3 Haare gespannt, durch die das Gesichtsfeld in 6 Sectionen

1) Die Arbeit ist Ende 1910 druckfertig geschrieben, die Veröffentlichung verzögerte sich aus äusseren Gründen.

2) Otto Nägeli, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Leipzig 1908.

3) Moleschott, Ueber das Verhältniss der farblosen Blutkörperchen zu den farbigen in den verschiedenen Zuständen des Menschen. Wiener med. Wochenschrift. 1854. No. 8.



geteilt war. Wenn hier einige Zahlen aus seinen Resultaten folgen, so geschieht dies nur des historischen Interesses wegen, weil es die ersten auf diesem Gebiet waren, und ferner um die Differenz mit denen des zeitlich nächsten Forschers, mit Hirt, zum Ausdruck zu bringen.

Moleschott fand nämlich:

nach eiweissreicher Kost im Mittel 1 weisses : 282 rothen,
nach eiweissarmer Kost im Mittel 1 „ : 356 „

Zwei Jahre, nachdem Moleschott's Arbeit erschienen war, sprach sich E. Hirt[1]) dahin aus, dass nach eiweissreicher Nahrung stets eine erhebliche Vermehrung der Leukocyten im Blute auftrete. Er bediente sich schon etwas vollkommenerer Hilfsmittel als sein Vorgänger, nämlich des Welker'schen Zählgitters. Aber seine Art der Blutverdünnung und Zählung war eine äusserst primitive und mangelhafte. Er tropfte beliebig viel Blut in die Verdünnungsflüssigkeit, die aus 10 proz. Kochsalzlösung bestand, und bestimmte ebenfalls nur das Verhältniss der weissen zu den rothen. Weiter scheint er, wie auch Japha[2]) betont, in der Unterscheidung der weissen und rothen Blutkörperchen nicht ganz fest gewesen zu sein. Seine Resultate sind:

1.	nüchtern	. . . .	1 weisses	: 1761	rothen
2.	1/2—1	Stunde nach dem Frühstück .	1 „	: 695	„
3.	2 1/2—3	Stunden „ „ „ .	1 „	: 1514	„
4.	1/2—1	Stunde „ „ Mittagessen	1 „	: 429	„
5.	2 1/2—4	Stunden „ „ „	1 „	: 1481	„
6.	1/2—1	Stunde „ „ Abendessen	1 „	: 544	„
7.	2 1/2—3 1/2	Stunden „ „ „	1 „	: 1227	„

Dabei bestand das Frühstück aus „einer Semmel nebst 3 Tassen Kaffee, das Mittagessen aus reichlich gemischter Kost nebst 1 Tasse Kaffee, das Abendbrot aus einem Beefsteak nebst 3 Töpfchen Bairisch".

Jetzt trat auch Virchow[3]) für das Bestehen einer Verdauungsleukocytose ein, ohne jedoch eigene Zahlen zu bringen. Später fanden zwei französische Forscher, Grancher und Mallassez[4]), ersterer meist keine Leukocyten nach der Mahlzeit, letzterer sogar eine Abnahme derselben, sobald kein Getränk bei der Mahlzeit genommen wurde.

Ebenso sprachen sich Bouchut und Dubrisay[5]) aus, ferner Hayem[6]), Halla[7]) und Reinicke[8]), während Sörensen[9]) und Detoma[10]) eine deutliche Vermehrung nach der Mahlzeit constatirten.

In diesen Widerstreit der Resultate wurde erst Klärung gebracht, als in den Jahren 1887 und 1889 aus dem physiologischen Institut zu Prag die auf der Basis von

1) E. Hirt, Ueber das numerische Verhältniss zwischen weissen und rothen Blutkörperchen. Müller's Archiv 1856.

2) A. Japha, Verdauungsleukocytose beim Säugling. Jahrb. f. Kinderheilkunde. 1900. Bd. 52.

3) Virchow, Cellularpathologie. 4. Aufl.

4) Grancher und Mallassez, Gaz. méd. de Paris 1876.

5) Bouchut und Dubrisay, citirt nach Nägeli.

6) Hayem, Du sang etc. Paris 1889.

7) Halla, Ueber Hämoglobingehalt des Blutes und die quantitativen Verhältnisse der rothen und weissen Blutkörperchen bei acuten fieberhaften Krankheiten. Zeitschr. f. Heilkunde. 1883.

8) Reinicke, Ueber den Gehalt des Blutes an Körperchen. Virchow's Archiv. 1883. Bd. 118.

9) Sörensen, citirt nach Grawitz.

10) Detoma, citirt nach Grawitz.



exacten Untersuchungen beruhenden, fundamentalen und in jeder Beziehung vorbildlichen Arbeiten von Hofmeister[1]) und Pohl[2]) erschienen.

Hofmeister zeigte in seiner Arbeit „Ueber Assimilation und Resorption der Nährstoffe", dass der Dünndarm verdauender Katzen einen reichlicheren Lymphzellengehalt des Zottenparenchyms, des subvillären und interglandulären Gewebes, weniger einen solchen des subglandulären zeige. Deshalb erschienen die Zotten breiter, die Lieberkühn'schen Drüsen durch Zellanhäufungen auseinander gedrängt und die unterhalb der Zottenbasis gelegenen, durch Auseinanderweichen der Drüsen gebildeten subvillären Räume dicht von massenhaften Lymphzellen erfüllt. Ferner glaubte er, dass diese Vermehrung der Lymphzellen nicht aus dem Blute stamme. Er hatte in den drüsigen Apparaten des Darmes extrafolliculär im Zottenparenchym, im subvillären und interglandulären Gewebe Kerntheilungsfiguren gefunden und nahm, auf diese gestützt, eine autochthone Vermehrung der Lymphocyten dortselbst an.

Pohl fand bei einer grösseren Anzahl von Versuchen, die er an Hunden vornahm, regelmässig eine Verdauungsleukocytose auftreten, wenn er grosse Mengen von Eiweiss (Fleisch und Wasser) verfütterte; dagegen blieb dieselbe aus bei Darreichung von Kohlehydraten, Fetten, Salzen und Wasser. Er hielt sich deshalb für berechtigt, „die nach Nahrungszufuhr sich einstellende Vermehrung der Leukocyten ausschliesslich auf den Gehalt der Nährstoffe an Eiwoisskörpern und verwandten Stoffen zu beziehen". Ferner fand er, „dass das Darmvenenblut des verdauenden Thieres sehr viel reicher an Leukocyten war als das zuströmende Arterienblut". Er folgerte daraus, dass durch die Verdauungsleukocytose das resorbirte Eiweiss als Nährstoff in lebender Zellform den Geweben zuströme, und berechnete, dass die Eiweissmenge der während der Verdauungsperiode vermehrt auftretenden Leukocyten genügend sei, um den Bedarf des Körpers zu decken.

Dem gegenüber theilte Rieder[3]) später mit, dass er eine derartige Leukocytose im Darmvenenblut verdauender Hunde nicht habe constatiren können. Bei Untersuchungen am Menschen fand er, „durch fortlaufende Untersuchung in gewissen Zeitabständen nach der Nahrungsaufnahme die Thatsache ausser Zweifel gestellt, dass beim Menschen nach Nahrungsaufnahme eine gewisse Vermehrung der Leukocyten im Blute beobachtet werden könne". Bei 23 Erwachsenen war die Verdauungsleukocytose 17 mal, bei 12 Kindern 11 mal vorhanden. Bei letzteren war sie meistens sehr stark, bei Fleischkost stärker als bei gemischter Nahrung. Leider zählte Rieder nur sehr wenig Zellen, bei Kindern auch nur vor und 3 Stunden nach der Mahlzeit. Für die Entstehung der Leukocytose macht Rieder mechanische Momente, so das Füllen des Magens mit Speisebrei, verantwortlich. Ausserdem glaubt er, dass das aus den resorbirten Eiweissstoffen aufgenommene Pepton bei seinem Eintritt in die Blutbahn chemotactische Wirkungen entfalte und die Leukocyten in vermehrter Menge anziehe.

Einen weiteren Ausbau erfuhr diese Lehre von der chemotactischen Wirkung des Peptons durch Burian und Schur[4]). Schon früher hatte Limbeck[5]), der auch Fälle von fehlender Verdauungshyperleukocytose bei Gesunden anführt, im Sinne der Hofmeister'schen Lehre als Ursache dieses Fehlens verlangsamte Resorption auf Grund von beobachteter Darmträgheit festgestellt. In den Fällen von Burian und Schur mit negativem Ergebnis „war eine Darmträgheit nicht zu constatiren, andererseits

1) Hofmeister, Ueber Resorption und Assimilation der Nährstoffe. Arch. für exp. Path. u. Pharm. 1887. 22. Bd.

2) Pohl, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1888. 25. Bd.

3) Rieder, Beiträge zur Kenntniss der Leukocytose. Leipzig 1892.

4) Burian und Schur, Verdauungshyperleukocytose und Verdauung. Wiener klin. Wochenschr. 1897. 10. Jahrg. No. 6.

5) v. Limbeck, Klinisches und Experimentelles über die entzündlichen Leukocytosen. Zeitschr. f. Heilkde. 1890. 10. Bd.



normale Resorption nicht festgestellt". Deshalb wurden in einer zweiten Versuchsreihe die stundenweise entleerten Harnmengen auf ihren Stickstoffgehalt untersucht und gleichzeitig Leukocytenzählungen vorgenommen. Dadurch sollte festgestellt werden, ob sich zwischen den Leukocytenveränderungen und der nach der Nahrungseinnahme eintretenden Stickstoffsteigerung im Harn irgend eine Uebereinstimmung constatiren lasse, d. h. ob Fälle mit fehlender Verdauungshyperleukocytose eine verlangsamte Resorption erkennen liessen. Das Schlussergebnis war, dass „fehlende Verdauungshyperleukocytose kein Symptom für schlechte Resorption sei".

Bei den weiteren Untersuchungen trat gewöhnlich Verdauungshyperleukocytose ein. Im Darm fanden sich Lymphapparate von ausserordentlicher Mächtigkeit, in denen während der Resorption zahlreiche Kernteilungen auftraten. Da ferner das Blut der Vena mesenterica immer leukocytenreicher war, als das der zuführenden Arterie, so sahen sich die beiden Autoren ebenso wie Hofmeister veranlasst, dem Lymphapparat des Darmes eine wesentliche Rolle bei der Resorption zuzuschreiben.

Im Allgemeinen, so führten sie ihren Ideengang jetzt weiter, gelten die Lymphapparate als Schutzorgane des Körpers und dies könne man mit geringen Modificationen auch auf die Lymphapparate des Darmes übertragen. Wenn irgendwo an einem peripheren Organ eine Infection erfolgt, wird unter Umständen bloss eine Anschwellung der regionären Lymphdrüsen, unter Umständen aber auch eine allgemeine Leukocytose erfolgen und in der Regel wird das Auftreten dieser Leukocytose abhängig sein von der Art und Stärke der Infection und von der Insufficienz des peripheren Lymphapparates. Auf den Darm übertragen kann also der Lymphdrüsenapparat des Verdauungstractes vollständig zum Schutze des Organismus genügen, er kann dabei eventuell soviel Zellen erzeugen, dass er sie in die Blutbahn ausstösst, und es können drittens die Leukocytose erregenden Stoffe selbst in den Blutstrom gelangen und dann von den übrigen Leukocyten erzeugenden Organen, z. B. dem Knochenmark, aus Leukocyten erzeugen.

Ihre Schlusssätze, die sie allerdings mit einer gewissen Reserve aufgenommen wissen möchten, formuliren Burian und Schur folgendermaassen:

1. Es tritt gewöhnlich nach Einnahme grosser Mengen Eiweiss eine Hyperleukocytose auf. Diese Meinung scheint trotz der fast innerhalb der Fehlergrenzen liegenden Ausschläge (Maximum 6000) dadurch bewiesen, dass eben diese Ausschläge fast stets nach der einen Richtung hin erfolgen.

2. Die Verdauungshyperleukocytose hängt mit der Verdauung nicht zusammen, wie Ursache und Wirkung, bewiesen durch ihre Inkonstanz, ihre Nichtübereinstimmung mit der Resorption, sondern sie ist ein Accidens, und zwar der Ausdruck des Bestrebens des Organismus, sich mit Hilfe des Lymphapparates eindringender Schädlichkeiten zu erwehren.

Eine ähnliche Ansicht vertritt übrigens in neuester Zeit auch Nägeli (s. o.). Er schreibt: „Wenn also die Zahl der neutrophilen und eosinophilen Leukocyten in den Darmzotten bei verschiedener Ernährung gewissen Schwankungen unterworfen ist, so handelt sich dabei niemals um locale Entstehung dieser granulirten Zellen, sondern um chemotactische Zuwanderungen."

Ihm schliessen sich noch Vanstenberghe und Breton[1]) an, indem sie die Verdauungshpyerleukocytose für gleichwerthig der Leukocytose zum Schutze gegen die Toxine bei bacterieller Infection ansehen.

Ein Jahr nach dem Erscheinen der Arbeit von Burian und Schur machte sich Gregor[2]) daran, die Verdauungsleukocytose bei magendarmkranken Säuglingen zu

1) Vanstenberghe und Breton, Leukocytose digestive. L'écho méd. 1905. No. 38.

2) Gregor, Untersuchungen über Verdauungsleukocytose bei magendarmkranken Säuglingen. Arch. f. Verdauungskrankh. 1898. Bd. 3.



untersuchen. Er fand bei 8 unter 15 Säuglingen mit schwerer chronischer Beeinträchtigung der Darmfunction (Durchfall, Erbrechen) eine deutliche Leukocytose nach Eiweisszufuhr. Es lässt sich nun nach seinen Angaben weder aus der klinischen Beobachtung des Krankheitsbildes, noch aus den bisher bekannten, chemisch nachweisbaren Vorgängen bei der Verdauung magendarmkranker Säuglinge in befriedigender Weise erklären, warum in einem Falle eine Verdauungsleukocytose stattfand, in dem andern nicht. Ihm scheinen besonders 3 negative Versuche am gesunden Brustkind, bei dem nachgeprüft werden sollte, werthvoll und zwar deswegen, weil er ohne die Versuche am gesunden Kind geneigt gewesen wäre, diejenigen Fälle für besonders schwerwiegend zu halten, bei denen bei hochgradig gestörter Magendarmthätigkeit trotz wiederholter Untersuchung ein Fehlen der Verdauungsleukocytose zu constatiren war.

Japha[1]), der seine Untersuchungen ebenfalls meistens am Säugling vornahm, fand, dass im Säuglingsalter eine regelmässige Verdauungsleukocytose überhaupt nicht vorhanden ist, dass im späteren Alter beim gesunden Menschen eine Verdauungsleukocytose hauptsächlich nach der Mittagsmahlzeit eintritt, nach dem Frühstück und Abendessen aber trotz gleicher Fleischaufnahme ausbleiben kann. Selbst nach einer Hungerperiode und Morgens eingenommener eiweissreicher Mahlzeit trat die Leukocytose erst nach eingenommenem Mittagessen auf. Aber auch während des Hungerns trat um die Mittagszeit eine Leukocytose ein. In Folge dessen hält Japha die um die Mittagszeit eintretende Leukocytose für eine periodische Tagesschwankung, die nicht nothwendig an die Aufnahme einer Mahlzeit gebunden ist, und beruft sich dabei auf E. du Bois-Reymond, welcher „für die Temperatur, Puls, Athmung, Blutdruck, CO_2-Spannung in der Athmungsluft, Zahl der Leukocyten, Menge des Stickstoffs im Harn und des Zuckers in der Leber tägliche gleichsinnige Schwankungen“ annahm. Seine Schlussfolgerungen sind Folgende:

1. Reicht man einem gesunden Menschen, der das Säuglingsalter überschritten hat, nach einer längeren Hungerperiode eine Mahlzeit, die reich ist an animalischem Eiweiss, so tritt in den meisten Fällen eine Leukocytose auf.

2. Bei Innehalten der normalen Mahlzeiten liegt ein Maximum der Leukocytenzahlen in den Nachmittagsstunden, also nach der Hauptmahlzeit.

3. Die Verdauungsleukocytose scheint hauptsächlich in einer Vermehrung der polynucleären Zellen zu bestehen.

4. Die Verdauungsleukocytose ist nicht als wesentliche Theilerscheinung der Resorption anzusehen, sondern nur als Begleiterscheinung. Nach diesem Gesichtspunkt ist ihre diagnostische Verwerthbarkeit auch beim Erwachsenen zu bemessen.

Der Ansicht, dass die Leukocytose bei der Verdauung kein wesentliches Erforderniss sei, widerspricht aber eine seit längerer Zeit bekannte Thatsache. Wir wissen nämlich, dass im Fötalleben, wo die Verdauungsthätigkeit noch nicht begonnen hat, Leukocyten zwar massenhaft in den blutbildenden Organen, jedoch nur sehr spärlich im Blute vorhanden sind. Es scheint also doch, und zu dieser Auffassung bekennt sich unter Anderen auch Grawitz[2]), dass die Nahrungsaufnahme eine wichtige Rolle bei der Entstehung und Thätigkeit der Blutleukocyten spielt.

Dafür sprechen auch die Versuche von R. Blumenthal[3]), welcher beobachtete, dass bei hungernden Fröschen nach lang dauernder Inanition starke Herabsetzungen der Leukocytenzahlen auftreten, wobei zuerst die eosinophilen, dann die neutrophilen Zellen schwinden, so dass hauptsächlich nur noch die Lymphocyten übrig bleiben.

1) Japha, Die Leukocyten beim gesunden und kranken Säugling. Jahrb. f. Kinderheilk. 1900. Bd. 52.

2) Grawitz, Klinische Pathologie des Blutes. Leipzig 1906.

3) Citirt nach Grawitz.



Bekanntlich finden sich auch beim Menschen Morgens vor der Mahlzeit nur geringe Mengen von Leukocyten.

Die neueste Bereicherung hat das Gebiet der Verdauungsleukocytose durch die Arbeiten von Erdély[1]) erfahren. Derselbe fütterte Ratten mit verschiedenen Nahrungsmitteln und suchte durch Darmserienschnitte zu eruiren, ob und wieweit die Leukocyten an der Resorption betheiligt seien. Er fasst seine Resultate folgendermaassen zusammen:

1. In der Darmzotte der Ratte kommen fünf von einander morphologisch verschiedene Typen von Lymphzellen vor.

2. Jeder Ernährung entspricht ein typisches Verhalten des lymphatischen Apparats der Darmschleimhaut in Bezug auf Anzahl der Zellen und in Bezug auf relative Häufigkeit der einzelnen Zellarten.

3. Die Anhäufung von granulirten, rothkörnigen Zellen und kleinen Lymphocyten hängt ab von der durch die Nahrung oder durch Reize ausgelöster Intensität der Zellthätigkeit oder des Zellstoffwechsels der Darmschleimhaut.

4. Die Leukocyten mit bläschenförmigem Kern treten dort mehr hervor, wo die Darmthätigkeit weniger intensiv ist.

5. Die Lymphocyten sind nicht wesentlich betheiligt bei der Resorption des Fettes.

6. Die gemachten Befunde stehen im Einklang mit der zellularphysiologischen Theorie der Lymphbildung.

Wir sehen also, dass trotz der vielen Arbeiten auf dem Gebiete der Verdauungsleukocytose der Meinungen über das Wesen derselben fast so viele sind als der Arbeiten. Während die einen die Verdauungsleukocytose als ein regelmässiges Vorkommniss betrachten, leugnen die andern überhaupt das Vorkommen derselben; als Bindeglied zwischen diesen beiden extremsten Gruppen steht eine dritte Ansicht, die zwar das häufige, ja fast absolute Vorkommen einer Verdauungsleukocytose zugiebt, aber doch andererseits ihr Fehlen in vielen Fällen nicht in Abrede stellen will. Auch über die Höhe der Zahlen, die Art der auftretenden Zellen und den Ort der Entstehung derselben sind sich die Autoren ganz und gar nicht einig.

Soll daher eine exacte Untersuchung über Verdauungsleukocytose angestellt werden, so müssen folgende Fragen berücksichtigt werden, zu deren Lösung die folgenden von mir auf Veranlassung und unter Leitung von Prof. Schittenhelm angestellten Versuche beitragen sollen:

I. Giebt es überhaupt eine Verdauungsleukocytose?

II. Wenn dies der Fall ist:

1. tritt sie immer ein?
2. nach welcher Nahrung?
3. nach welcher Zeit?
4. welche Höhe erreicht sie?
5. welche Zellen sind dabei vermehrt?

III. Wo entsteht die Leukocytose?

Was hat sie zu bedeuten?

Neben der gewöhnlichen enteralen Verdauung unterscheidet man die parenterale, bei welcher die Substanzen unter Umgehung des Intestinal-

1) Erdély, Ueber die Eigenschaften und die Entstehung der Lymphe. Zeitschr. f. Biologie. 1905. Bd. 46. N. F. 28.



tractes subcutan oder intravenös verabreicht und in den Körperorganen selbst verdaut werden. Es erschien nun interessant, die beiden Verdauungsmechanismen in ihrem Einfluss auf das Blutbild zu vergleichen; denn es war zu erwarten, dass die Mitwirkung resp. Ausschaltung der intestinalen Verdauung am Blutbild sich in besonderer Weise ausprägen werde. Es wurden daher zur Ermöglichung des Vergleiches, welcher zugleich einen Einblick in die physiologische Bedeutung der Leukocytosen zu geben versprach, auch einige Versuche bei parenteraler Verabreichung angestellt.

Die Arbeit gliedert sich also in zwei Haupttheile:

1. Blutbefund bei enteraler,
2. Blutbefund bei parenteraler Verabreichung der zu prüfenden Substanzen.

Methodik der Untersuchungen.

Alle Versuche wurden an Kaninchen und an Hunden durchgeführt.

Vor Eintritt in den eigentlichen Versuch hungerten die Thiere jedesmal 3 Tage lang. Diese Vorbehandlung erscheint namentlich bei den Kaninchenversuchen als unbedingt nothwendig, da sie in Folge ihrer trägen Verdauung den Verdauungstractus stets vollgestopft mit Nahrung haben, und daher ständig unter Verdauungsleukocytose stehen. Sobald der Darm sich beim Hungern zu leeren beginnt, fällt die Leukocytenzahl auf ein constantes, niedriges Niveau. Die Thiere (Kaninchen und Hunde) wurden daher nur dann zum Versuche verwandt, wenn die Leukocytenzahl niedrig genug erschien, um eine noch bestehende Verdauungsleukocytose auszuschliessen. Die Auszählung der einzelnen Leukocytenarten erfolgte immer auf der Höhe der eintretenden Leukocytose. Das Blut wurde aus einer Ohrvene der Thiere entnommen und zwar ohne jede Gewalt. Damit sollte vermieden werden, dass Lymphgefässe angerissen und somit Lymphocyten in das zu untersuchende Blut mit eingeschwemmt werden konnten. Ferner wurde darauf gesehen, dass das Blut reichlich floss; damit sollten weitere störende locale Einflüsse ausgeschaltet werden.

Zum Zählen wurde der Thoma-Zeiss'sche Blutkörperchenzählapparat benutzt. Es wurden stets drei verschiedene Kammerfüllungen durchgezählt, die meistens fast genau das gleiche Resultat ergaben. Waren die Zahlen auch nur einigermaassen verschieden, so wurde eine vierte Kammerfüllung, eventuell eine neue Blutentnahme, gemacht. Im Uebrigen wurde nach den bekannten Vorschriften gehandelt.

Um die morphologische Verschiebung des Blutbildes bei der Verdauungsleukocytose genau verfolgen zu können, wurden Ausstrichpräparate hergestellt, diese nach May-Grünwald gefärbt und auf dem verschiebbaren Objecttisch ausgezählt, wobei zwecks Erhaltung möglichst genauer Resultate die Zählung auf mindestens 500 Zellen ausgedehnt wurde.

I. Versuche bei enteraler Verabreichung der zu prüfenden Substanzen.

a) Kaninchenversuche.

Bei Verwendung des Kaninchens zu den Experimenten mussten allerdings Bedenken auftauchen. Pohl (s. o.) hatte nämlich bei Versuchen mit Hunden ein Ausbleiben der Verdauungsleukocytose nach Brotdarreichung constatirt und dasselbe auf die Langsamkeit der Verdauung geschoben. „In dieser Beziehung", so schreibt er, „besteht eine Analogie



mit dem Pflanzenfresser, bei dem, wie ich mich am Kaninchen überzeugt habe, eine Verdauungsleukocytose selbst nach vorangegangenem Fasten nicht zu beobachten ist.“ Ferner schreibt Japha (s. o.): „Beim Pflanzenfresser hat man dies Phänomen (nämlich der Verdauungsleukocytose) nicht nachweisen können, selbst nicht, als Rieder (s. o.) einem Kaninchen animalisches Eiweiss in Form defibrinirten Ochsenblutes einflösste; bei Wiederholung starb das Thier.“

Diese Beobachtungen sprachen nun gerade nicht für Verwendung des Kaninchens, deshalb wurden zunächst einige Probeversuche an verschiedenen Thieren mit verschiedener Nahrung angestellt, um zu sehen, ob überhaupt eine Verdauungsleukocytose eintrete oder nicht.

Vorversuche:

Kaninchen A. Nach 3tägigem Hungern:

	Datum	Zeit		
	6. 1. 1910	10 Uhr Vormittags	9300	Leukocyten
		3 „ Nachmittags	12600	„
		7 „ Abends	9400	„
	7. 1.	9 „ Vormittags	8600	„
Versuch I.		11 „ 5 g Hefenucleinsäure in 100 ccm Wasser		
		12 „ Mittags	8300	Leukocyten
		1 „ Nachmittags	9700	„
		2 „ „	8900	„
		3 „ „	9200	„
		4 „ „	**10700**	„
		5 „ „	**18600**	„
		6 „ Abends	**16600**	„
		7 „ „	**14900**	„
Das Thier hungert weiter.				
	8. 1.	9 Uhr Vormittags	11600	„

Kaninchen B. Nach 3tägigem Hungern:

	Datum	Zeit		
	6. 1.	10 Uhr Vormittags	9300	Leukocyten
		3 „ Nachmittags	11300	„
		7 „ Abends	9400	„
	7. 1.	9 „ Vormittags	11800	„
Versuch II.		11 „ „ das Thier bekommt gewöhnliches Fressen vorgesetzt		
		12 „ Mittags	9800	Leukocyten
		1 „ Nachmittags	**15500**	„
		2 „ „	**12900**	„
		3 „ „	10600	„
		4 „ „	10100	„
		5 „ „	9900	„
		6 „ Abends	12000	„
		7 „ „	10400	„
Das Thier hungert weiter.				
	8. 1.	9 Uhr Vormittags	11600	„

Kaninchen C. Nach 3tägigem Hungern:

	Datum	Zeit		
	12. 1.	9 Uhr Vormittags	8700	Leukocyten
		3 „ Nachmittags	8900	„
		6 „ Abends	8300	„
	13. 1.	9 Uhr Vormittags	7500	„
Versuch III.		9 „ „ 10 g Milch wasserfrei in 100 ccm Wasser.		
		10 „ „	9100	Leukocyten
		11 „ „	9900	„
		12 „ Mittags	10100	„

	Zeit		
	1 Uhr Nachmittags	10900	Leukocyten
	2 „ „	11400	„
	3 „ „	10900	„
	4 „ „	11400	„
	5 „ „	13200	„
	6 „ Abends	15100	„
	7 „ „	15400	„

Das Thier hungert weiter.

	Zeit		
14. 1.	9 Uhr Vormittags	10000	Leukocyten
	2 „ Nachmittags	13100	„
	6 „ Abends	8200	„

Kaninchen D. Nach 3 tägigem Hungern:

		Zeit		
	13. 1.	9 Uhr Vormittags	10800	Leukocyten
Versuch IV.		10 „ „ 5 g Hefenucleinsäure in 50 ccm Wasser		
		11 „ „	8800	Leukocyten
		12 „ Mittags	9600	„
		1 „ Nachmittags	15500	„
		2 „ „	13000	„
		3 „ „	14500	„
		4 „ „	13500	„
		5 „ „	14700	„
		6 „ Abends	14700	„
		7 „ „	15000	„
		8 „ „	14900	„

Nachdem diese vier Probeversuche sämmtlich positive Resultate ergeben hatten, konnten die Versuche an Kaninchen ohne Bedenken durchgeführt werden. Ehe über sie berichtet wird, soll hier eine Angabe von Labbé über die quantitative Zusammensetzung des normalen Kaninchenblutes angeführt werden, mit der unsere eigenen Untersuchungen im Allgemeinen übereinstimmen:

Polynucleäre neutrophile Leukocyten	45—55 pCt.
Polynucleäre eosinophile Leukocyten	0,5—3 „
Lymphocyten	20—25 „
Grosse mononucleäre und Uebergangsformen .	20—25 „
Mastzellen	2—5 „

Was allerdings die grossen mononucleären und Uebergangsformen betrifft, so haben für diese Zellarten eigene Untersuchungen weit niedrigere Resultate ergeben, die dafür eher zu Gunsten der polynucleären neutrophilen Leukocyten eine Vermehrung aufweisen.

Hauptversuche.

Kaninchen 1. Nach 2 tägigem Hungern:

		Zeit		
	14. 1.	9 Uhr Vormittags	10000	Leukocyten
		2 „ Nachmittags	13100	„
		6 „ Abends	8200	„
	15. 1.	9 „ Vormittags	8200	„
Versuch V.		10 „ „ 10 g Sanatogen in 100 ccm Wasser		
		11 „ „	8800	Leukocyten
		12 „ Mittags	8900	„
		1 „ Nachmittags	13300	„
		2 „ „	37800	„
		3 „ „	16600	„
		4 „ „	8100	„
		5 „ „	8800	„
		6 „ Abends	8200	„

Ein um 2 Uhr gemachtes Strichpräparat ergab:

Neutrophile Leukocyten	46,5 pCt.
Lymphocyten	36,5 „
Eosinophile Leukocyten	5,5 „
Uebergangszellen	3 „
Mastzellen	8,5 „

16. 1. Das Thier hungert weiter.

	17. 1.	9 Uhr Vormittags	8300 Leukocyten
Versuch VI.		9 „ „	5 g reine Nucleinsäure in 100 ccm Wasser
		10 „ „	9100 Leukocyten
		11 „ „	10900 „
		12 „ Mittags	13000 „
		1 „ Nachmittags	10000 „
		2 „ „	16500 „
		3 „ „	15000 „
		4 „ „	15900 „
		5 „ „	13500 „
		6 „ Abends	12500 „
		7 „ „	10500 „

Ein um 2 Uhr gemachtes Ausstrichpräparat ergab:

Neutrophile Leukocyten	60 pCt.
Lymphocyten	25 „
Eosinophile Leukocyten	5 „
Uebergangszellen	5 „
Mastzellen	5 „

18. 1.	Vormittags	10000 Leukocyten
	Mittags	11800 „
	Abends	10000 „

Das Thier bekommt zu fressen.

Nach 3 tägigem Hungern:

	24. 1.	9 Uhr Vormittags	9800 Leukocyten
Versuch VII.		10 „ „	10 g Casein in 100 ccm Wasser
		11 „ „	25000 Leukocyten
		12 „ Mittags	19300 „
		1 „ Nachmittag	19000 „
		2 „ „	20300 „
		3 „ „	22900 „
		4 „ „	25200 „
		5 „ „	17600 „
		6 „ Abends	17000 „
		7 „ „	21200 „
		8 „ „	17800 „

Ein um 4 Uhr gemachtes Strichpräparat ergab:

Neutrophile Leukocyten	68,5 pCt.
Lymphocyten	25 „
Eosinophile Leukocyten	3,5 „
Uebergangszellen	1,75 „
Mastzellen	1,25 „

25. 1.	Vormittags	7600 Leukocyten
	Mittags	8000 „
	Abends	9800 „

	26. 1.	9 Uhr Vormittags	10000 Leukocyten
Versuch VIII.		9 „ „	5 g reine Nucleinsäure in 100 ccm H_2O
		10 „ „	15200 Leukocyten
		11 „ „	10900 „
		12 „ Mittags	11000 „



1 Uhr Nachmittags		12000	Leukocyten
2 „ „		26600	„
3 „ „		27500	„
4 „ „		29900	„
5 „ „		20000	„
6 „ Abends		15900	„
7 „ „		15000	„

Ein um 4 Uhr gemachtes Strichpräparat ergab:

Neutrophile Leukocyten	49 pCt.
Lymphzellen	39,2 „
Eosinophile Leukocyten	6,2 „
Uebergangszellen	2 „
Mastzellen	3,6 „

27. 1.	Vormittags	12000	Leukocyten
	Mittags	10000	„
	Abends	10000	„

	28. 1.	9 Uhr Vormittags	9700	Leukocyten
Versuch IX.		9 „ „	10 g Traubenzucker (wasserfrei) in 100 ccm Wasser	
		10 „ „	11000	Leukocyten
		11 „ „	12000	„
		12 „ Mittags	15300	„
		1 „ Nachmittags	17000	„
		2 „ „	26000	„
		3 „ „	17500	„
		4 „ „	17000	„
		5 „ „	18000	„
		6 „ Abends	20000	„
		7 „ „	23000	„

Ein um 2 Uhr gemachtes Strichpräparat ergab:

Neutrophile Leukocyten	46,5 pCt.
Lymphocyten	46,5 „
Eosinophile Leukocyten	2 „
Uebergangszellen	4 „
Mastzellen	1 „

Das Thier bekommt gewöhnliches Fressen.

9. 2. Nach 3 tägigem Hungern:

Versuch X.	9 Uhr Vormittags	10000	Leukocyten
	9 „ „	20 g Olivenöl	
	10 „ „	9400	„
	11 „ „	14000	„
	12 „ Mittags	9000	„
	1 „ Nachmittags	10000	„
	2 „ „	10900	„
	3 „ „	16000	„
	4 „ „	13000	„
	5 „ „	12500	„
	6 „ Abends	11600	„
	7 „ „	10000	„

Ein um 3 Uhr gemachtes Strichpräparat ergab:

Neutrophile Leukocyten	52 pCt.
Lymphocyten	40 „
Eosinophile Leukocyten	2 „
Uebergangszellen	3 „
Mastzellen	3 „

Kaninchen II. Nach 3 tägigem Hungern:

	24. 1.	9 Uhr Vormittags	9600	Leukocyten
Versuch XI.		10 „ „	10 g Casein in 100 ccm H_2O	
		11 „ „	8000	Leukocyten



12 Uhr Mittags	. . . . .	8000 Leukocyten
1 „ Nachmittags	. . . . .	9000 „
2 „ „	. . . . . .	9600 „
3 „ „	. . . . , .	8700 „
4 „ „	. . . . . .	14500 „
5 „ „	. . . . . .	12500 „
6 „ Abends	. . . . . .	12300 „
7 „ „	. . . . . .	16300 „
8 „ „	. . . . . .	15000 „

Ein um 7 Uhr gemachtes Strichpräparat ergab:

Neutrophile Leukocyten	64,75 pCt.
Lymphocyten	27,5 „
Eosinophile Leukocyten	4 „
Uebergangszellen	2,5 „
Mastzellen	1,25 „

25. 1.	Vormittags	7000 Leukocyten
	Mittags	8000 „
	Abends	9200 „

	26. 1.	9 Uhr Vormittags	9900 Leukocyten
Versuch XII.		9 „ „	5 g reine Nucleinsäure in 100 ccm Wasser
		10 „ „	12800 Leukocyten
		11 „ „	29400 „
		12 „ Mittags	19000 „
		1 „ Nachmittags	20000 „
		2 „ „	24300 „
		3 „ „	14800 „
		4 „ „	9400 „
		5 „ „	22400 „
		6 „ Abends	34000 „
		7 „ „	27000 „

Ein um 6 Uhr gemachtes Strichpräparat ergab:

Neutrophile Leukocyten	36,8 pCt.
Lymphocyten	35.6 „
Eosinophile Leukocyten	5,3 „
Uebergangszellen	6,3 „
Mastzellen	16 „

27. 1.	Vormittags	15000 Leukocyten
	Mittags	12000 „
	Abends	10000 „

	28. 1.	9 Uhr Vormittags	10000 Leukocyten
Versuch XIII.		9 „ „	10 g Sanatogen in 100 cm Wasser
		10 „ „	13000 Leukocyten
		11 „ „	45000 „
		12 „ Mittags	24200 „
		1 „ Nachmittags	30000 „
		2 „ „	55900 „
		3 „ „	16000 „
		4 „ „	25800 „
		5 „ „	26200 „
		6 „ Abends	27300 „
		7 „ „	30000 „

Ein um 2 Uhr gemachtes Strichpräparat ergab:

Neutrophile Leukocyten	50 pCt.
Lymphocyten	44 „
Eosinophile Leukocyten	2 „
Uebergangszellen	2 „
Mastzellen	2 „



Nach 3 tägigem Hungern:

	9. 2. 9 Uhr Vormittags	. . . . . .	10000 Leukocyten
Versuch XIV.	9 " "	10g Traubenzucker wasserfrei in 100 ccm Wasser	
	10 " "	. . . . . .	12000 Leukocyten
	11 " "	. . . . . .	12500 "
	12 " Mittags	. . . . . .	21400 "
	1 " Nachmittags	. . . . .	15000 "
	2 " "	. . . . . .	12300 "
	3 " "	. . . . . .	7000 "
	4 " "	. . . . . .	7500 "
	5 " "	. . . . . .	8000 "
	6 " Abends	. . . . . .	9500 "
	7 " "	. . . . . .	9000 "

Ein um 12 Uhr gemachtes Strichpräparat ergab:

Neutrophile Leukocyten	54 pCt.
Lymphocyten	36 "
Eosinophile Leukocyten	3 "
Uebergangszellen	4 "
Mastzellen	3 "

	10. 1. 9 Uhr Vormittags	. . . . .	10000 Leukocyten
Versuch XV.	9 " "	20 g Olivenöl	
	10 " "	. . . . . .	8600 "
	11 " "	. . . . . .	9000 "
	12 " Mittags	. . . . . .	9400 "
	1 " Nachmittags	. . . . .	9000 "
	2 " "	. . . . . .	15200 "
	3 " "	. . . . . .	8500 "
	4 " "	. . . . . .	8000 "
	5 " "	. . . . . .	8000 "
	6 " Abends	. . . . . .	8200 "
	7 " "	. . . . . .	8000 "

Ein um 2 Uhr gemachtes Strichpräparat ergab:

Neutrophile Leukocyten	60 pCt.
Lymphocyten	30 "
Eosinophile Leukocyten	4 "
Uebergangszellen	3 "
Mastzellen	3 "

Kaninchen III. Nach 3 tägigem Hungern:

	17. 1. Vormittags	. . . .	9700 Leukocyten
	Mittags	. . . .	7800 "
	Abends	. . . .	10500 "
	18. 1. 9 Uhr Vormittags	. . . . .	8000 "
Versuch XVI.	9 " "	5 g reine Nucleinsäure in 100 ccm Wasser	
	10 " "	. . . . . .	8300 Leukocyten
	11 " "	. . . . . .	7800 "
	12 " Mittags	. . . . . .	8500 "
	1 " Nachmittags	. . . . .	9000 "
	2 " "	. . . . . .	9500 "
	3 " "	. . . . . .	12400 "
	4 " "	. . . . . .	17400 "
	5 " "	. . . . . .	12000 "
	6 " Abends	. . . . . .	12600 "
	7 " "	. . . . . .	16300 "

Ein um 4 Uhr gemachtes Strichpräparat ergab:

Neutrophile Leukocyten	67 pCt.
Lymphocyten	22,5 "
Eosinophile Leukocyten	4,5 "
Uebergangszellen	2 "
Mastzellen	4 "



	19. 1.	9 Uhr Vormittags	10100 Leukocyten
		Mittags	11000 „
		Abends	9300 „
	20. 1.	9 Uhr Vormittags	10000 „
Versuch XVII.		10 „ „	10 g Casein in 100 ccm Wasser
		11 „ „	8200 Leukocyten
		12 „ Mittags	8100 „
		1 „ Nachmittags	8000 „
		2 „ „	7700 „
		3 „ „	8700 „
		4 „ „	**15200** „
		5 „ „	**14900** „
		6 „ Abends	**14500** „
		7 „ „	**13200** „

Ein um 6 Uhr gemachtes Strichpräparat ergab:

Neutrophile Leukocyten	65 pCt.
Lymphocyten	28 „
Eosinophile Leukocyten	3 „
Uebergangszellen	2,8 „
Mastzellen	1,2 „

	21. 1.	9 Uhr Vormittags	9700 Leukocyten
Versuch XVIII.		10 „ „	10 g Sanatogen in 100 ccm Wasser
		11 „ „	7600 Leukocyten
		12 „ Mittags	10300 „
		1 „ Nachmittags	10000 „
		2 „ „	8500 „
		3 „ „	**13800** „
		4 „ „	**14600** „
		5 „ „	**10300** „
		6 „ Abends	9500 „
		7 „ „	14500 „
		8 „ „	14000 „

Ein um 4 Uhr gemachtes Strichpräparat ergab:

Neutrophile Leukocyten	51 pCt.
Lymphocyten	34 „
Eosinophile Leukocyten	4 „
Uebergangszellen	4 „
Mastzellen	7 „
22. 1. Vormittags	7000 Leukocyten

Das Thier bekommt gewöhnliches Fressen.

	31. 1.	9 Uhr Vormittags nach 3 tägigem Hungern	8000 Leukocyten
Versuch XIX.		10 Uhr Vormittags	10 g Traubenzucker wasserfrei in 100 ccm Wasser
		11 „ „	6800 Leukocyten
		12 „ Mittags	8800 „
		1 „ Nachmittags	9800 „
		2 „ „	9700 „
		3 „ „	**15000** „
		4 „ „	9700 „
		5 „ „	9900 „
		6 „ Abends	8000 „
		7 „ „	7800 „

Ein um 3 Uhr gemachtes Strichpräparat ergab:

Neutrophile Leukocyten	60 pCt.
Lymphocyten	25 „
Eosinophile Leukocyten	6 „
Uebergangszellen	6 „
Mastzellen	3 „



	1. 2. 9 Uhr Vormittags		10000	Leukocyten
Versuch XX.	10 „ „	20 g Olivenöl		
	11 „ „		8000	„
	12 „ Mittags		12300	„
	1 „ Nachmittags		10000	„
	2 „ „		9400	„
	3 „ „		8600	„
	4 „ „		14400	„
	5 „ „		10000	„
	6 „ Abends		9000	„
	7 „ „		8000	„

Ein um 4 Uhr gemachtes Strichpräparat ergab:

Neutrophile Leukocyten	65	pCt.
Lymphocyten	25	„
Eosinophile Leukocyten	3	„
Uebergangszellen	1	„
Mastzellen	6	„

Kaninchen IV. Nach 3 tägigem Hungern:

	17. 1. Vormittags		13300	Leukocyten
	Mittags		10200	„
	Abends		9800	„
	18. 1. 9 Uhr Vormittags		8000	„
Versuch XXI.	9 „ „	5 g reine Nucleinsäure in 100 ccm Wasser		
	10 „ „		13200	Leukocyten
	11 „ „		17000	„
	12 „ Mittags		17100	„
	1 „ Nachmittags		16800	„
	2 „ „		16500	„
	3 „ „		27300	„
	4 „ „		26600	„
	5 „ „		16900	„
	6 „ Abends		35600	„
	7 „ „		24700	„

Ein um 6 Uhr gemachtes Strichpräparat ergab:

Neutrophile Leukocyten	59	pCt.
Lymphocyten	23	„
Eosinophile Leukocyten	4	„
Uebergangszellen	9	„
Mastzellen	5	„

	19. 1. Vormittags		20100	Leukocyten
	Mittags		10000	„
	Abends		9000	„
	20. 1. Vormittags		10000	„
Versuch XXII.	10 Uhr Vormittags	10 g Casein in 100 ccm Wasser		
	11 „ „		20900	Leukocyten
	12 „ Mittags		18700	„
	1 „ Nachmittags		20300	„
	2 „ „		26300	„
	3 „ „		19500	„
	4 „ „		18300	„
	5 „ „		16300	„
	6 „ Abends		10900	„
	7 „ „		10900	„

Ein um 2 Uhr gemachtes Strichpräparat ergab:

Neutrophile Leukocyten	62	pCt.
Lymphocyten	30	„
Eosinophile Leukocyten	3,4	„
Uebergangszellen	3,2	„
Mastzellen	1,4	„

Versuch XXIII.

21. 1. 9 Uhr Vormittags		10000 Leukocyten
10 „ „	10 g Sanatogen in 100 ccm Wasser	
11 „ „		28700 Leukocyten
12 „ Mittags		11000 „
1 „ Nachmittags		13000 „
2 „ „		14900 „
3 „ „		24600 „
4 „ „		17500 „
5 „ „		14000 „
6 „ Abends		30100 „
7 „ „		51500 „
7 Uhr 30 Min.		54200 „

Ein um 7 Uhr 30 Min. gemachtes Strichpräparat ergab:

Neutrophile Leukocyten	66,6 pCt.
Lymphocyten	23 „
Eosinophile Leukocyten	4,5 „
Uebergangszellen	1,8 „
Mastzellen	4,1 „

22. 1. Vormittags . . . . 10000 Leukocyten

Versuch XXIV.

31. 1. 9 Uhr Vormittags nach 3 tägigem Hungern		6800 „
10 Uhr Vormittags	10 g Traubenzucker wasserfrei in 100 ccm Wasser	
11 „ „		13800 Leukocyten
12 „ Mittags		15500 „
1 „ Nachmittags		10000 „
2 „ „		9500 „
3 „ „		14200 „
4 „ „		10200 „
5 „ „		10200 „
6 „ Abends		11000 „
7 „ „		12000 „

Ein um 3 Uhr gemachtes Strichpräparat ergab:

Neutrophile Leukocyten	63,3 pCt.
Lymphocyten	20 „
Eosinophile Leukocyten	9 „
Uebergangszellen	4,3 „
Mastzellen	3,4 „

Versuch XXV.

1. 2. 9 Uhr Vormittags		9800 Leukocyten
10 „ „	20 g Olivenöl	
11 „ „		15000 „
12 „ Mittags		13900 „
1 „ Nachmittags		16000 „
2 „ „		23100 „
3 „ „		13000 „
4 „ „		16300 „
5 „ „		14900 „
6 „ Abends		13200 „
7 „ „		12400 „

Ein um 2 Uhr gemachtes Strichpräparat ergab:

Neutrophile Leukocyten	70 pCt.
Lymphocyten	19 „
Eosinophile Leukocyten	6 „
Uebergangszellen	3 „
Mastzellen	2 „

Dass es eine Verdauungsleukocytose beim Kaninchen giebt, kann nach dem positiven Ausfall aller 25 Versuche nicht mehr bezweifelt werden. Ebenso wird sie voraussichtlich nach jeder Nahrung



eintreten, nachdem die Thiere auf Gaben von Nucleinsäure, Casein, Sanatogen, Traubenzucker und Olivenöl so prompt reagirten. Voraussetzung ist allerdings, dass man an Hungerthieren untersucht. Beim Kaninchen muss das Hungern mehrere Tage gedauert haben, da sich bei ihnen der Verdauungstractus nur sehr langsam leert. Man kann aber erst grössere Ausschläge erwarten, wenn namentlich der Magen leer ist und die Fortschaffung der Substanzen in den Dünndarm schnell und in grosser Menge vor sich geht.

Nach den erhaltenen Resultaten erübrigt es sich selbstverständlich, über die Ansicht Pohl's und anderer zu discutiren, die das Auftreten einer Verdauungsleukocytose beim Pflanzenfresser stricte in Abrede stellten.

Was die Höhe der auftretenden Leukocytose anbetrifft, so herrschen auch darüber die verschiedensten Ansichten. Am wenigsten deutlich äussert sich v. Müllern[1]), der als Verdauungsleukocytose „eine Vermehrung der weissen Blutkörperchen bis über 10 000 im Kubikmillimeter 2—3 Stunden nach grösseren Mahlzeiten, besonders bei reichlicher Eiweisskost", bezeichnet. Nach Labbé-Bezançon vermehrt sich die Zahl der weissen Blutkörperchen um 1500 und das Maximum der Verdauungsleukocytose liegt selten über 15 000 (inclusive der vermehrten Zellen). Dieses Maximum soll 3—4 Stunden nach der Mahlzeit eintreten. Nach Ehrlich und Lazarus[2]) steigt die Zahl der Leukocyten um 1000 bis 1200, nach Rieder um 33pCt. Pohl fand eine Zunahme der Leukocyten im Minimum um 35 pCt., im Maximum um 146 pCt., im Mittel also um 78 pCt. Die höchste Leukocytenzahl, die er fand, ist 37 509. Die Zahlen, die sich bei den vorliegenden Versuchen am Kaninchen ergeben haben, sind bedeutend höher. So war z. B. die höchste Zahl, die eine Leukocytose (auf Sanatogendarreichung) erreichte, 55 900. Dass die Zahlen der früheren Autoren bedeutend niedriger sind, hat seinen Grund jedenfalls darin, dass sie nicht lange genug zählten. Meistens wurde eine Zählung 3—4 Stunden nach der Mahlzeit vorgenommen. Auch Burian und Schur verfuhren nicht ganz richtig, wenn sie „die Zählungen einmal vor der Mahlzeit und nachher stundenweise so lange vornahmen, bis sie zu der sicheren Ueberzeugung gelangten, ob in dem Falle eine Verdauungshyperleukocytose aufgetreten war oder nicht".

Um diesen Fehler zu beweisen, sind folgende 3 Tabellen aufgestellt. Tabelle I bringt das Maximum der Verdauungsleukocytose und die Zahl der Stunden, nach deren Verlauf es auftrat; Tabelle II die Höhe der Leukocytose nach 3—4 Stunden. Tabelle III bringt Durchschnittswerthe für die Zeit der höchsten Leukocytosen, für diese selbst und für die Leukocytosen nach 3—4 Stunden. Jedes Mal zeigt die erste Spalte der Tabelle III höhere Werthe als die zweite. Besonders auffallend ist der Unterschied beim Sanatogen. Dort tritt im Durchschnitt die Höhe nach 6 Stunden ein und erreicht die Zahl 40620, während sie nach 3—4 Stunden nur 18 962 beträgt. Ueberhaupt hat sich für die Zeit, nach deren Ablauf die höchste Verdauungsleukocytose eintritt, beim Kaninchen eine Dauer

1) v. Müllern, Grundriss d. klinischen Blutuntersuchung. Leipzig u. Wien 1909.
2) Ehrlich und Lazarus, Die Anämie.



von 6 Stunden ergeben. Hauptsächlich in Tabelle III sind, wie gesagt, die Differenzen so augenfällig, dass man nicht mehr daran zweifeln kann, dass nur zu kurzes Zählen niedrige Zahlen oder negativen Ausfall bei Versuchen mit Verdauungsleukocytose vortäuschen konnte.

Tabelle I. Höchste Leukocytosen und Zeit des Eintritts.

Substanz	Thier Nr.									
	I	II	III	IV	I	I	II	III	IV	I
Nucleinsäure . .	5	5	7	6	8	16500	24300	17400	27300	29900
Casein	6	9	8	4	—	25200	16300	14500	26300	—
Sanatogen	4	5	6	10	—	37800	55900	14600	54200	—
Traubenzucker .	5	4	5	5	—	26000	21400	15000	14200	—
Olivenöl	6	5	6	4	—	16000	15200	14400	23100	--

Tabelle II. Leukocytosen nach 3—4 Stunden.

Substanz	Thier Nr.				
	I	II	III	IV	I
Nucleinsäure	13000	19000	8500	17100	11000
	10000	20000	9000	16800	12000
Casein	19000	9000	8000	20300	—
	20300	9600	7700	26300	—
Sanatogen	13300	24200	10000	13000	—
	37800	30000	8500	14900	—
Traubenzucker . . .	15300	12500	9800	10000	—
	17000	21400	9700	9500	—
Olivenöl	9000	9400	10000	16000	—
	10000	9000	9400	23100	—

Tabelle III. Vergleich von Durchschnittswerthen.

Substanz	Nach Stunden	Höchste Leukocytose	Leukocytose nach 3-4 Stdn.
Nucleinsäure	6	23080	13540
Casein	7	20825	15025
Sanatogen	6	40620	18962
Traubenzucker . . .	5	19150	13150
Olivenöl	5	17175	11987

Ueber die Verschiebung des Blutbildes bei der Verdauungsleukocytose haben sich die Autoren bis heute noch nicht einigen können. Japha, Limbeck, Roeder, Leredde und Loeper[1]) nehmen eine Vermehrung der polynucleären Zellen an. Nach letzteren Forschern beträgt dieselbe eine Stunde nach der Mahlzeit 72 pCt., nach 2 Stunden 78 pCt. und nach 3 Stunden 70 pCt. Max Carstanjen[1]) gelangt zu anderen Resultaten. Er sieht die Zahl der polynucleären Zellen sinken, während die der Lymphocyten steigt. 3 oder 4 Stunden nach der Mahlzeit wird dieses Sinken der Polynucleären noch stärker. Die Zahl der eosinophilen Zellen ist nicht verändert. Erdély (s. o.), der bei Ratten den Einfluss

1) Citirt nach Labbé-Bezançon.



verschiedener Nahrungsstoffe auf die Zellbildung studirte, fand hierbei, dass jeder Ernährungsart ein typisches Verhalten der Schleimhaut in Bezug auf Zahl und relative Häufigkeit der Zellen entsprach. Bei Fleischnahrung war die Schleimhaut am intensivsten mit granulirten Zellen, bei Kartoffelnahrung mehr mit Lymphocyten und bei Specknahrung noch weniger mit granulirten, dagegen mehr mit Lymphocyten durchsetzt. Im Hungerdarm fanden sich weniger granulirte Zellen.

Im circulirenden Blut sind die Leukocyten bei verschiedener Ernährung (in einer bis jetzt unveröffentlichten Arbeit) von Frau Dr. Rosenthal und Dr. Grüneberg (s. bei Grawitz l. c.) studirt worden. Es ergab sich hierbei bei Ratten, welche mit reinem Fett oder reiner Kohlehydratnahrung gefüttert waren, starkes relatives Ansteigen der kleinen Lymphocyten von 30—40 pCt. auf 70 pCt. bei gleichzeitigem Herabgehen der grossen einkernigen Formen und leichter Herabsetzung der neutrophilen. Beim Erwachsenen war bei reiner Fettnahrung keine besondere Aenderung zu constatiren, dagegen trat bei einem gut genährten Säugling bei reiner Kohlehydratkost ebenfalls eine relative Verschiebung zu Gunsten der Lymphocyten ein.

Die eigenen Untersuchungen an Kaninchen haben bei den verschiedenen Nahrungsmitteln ebenfalls etwas differente Resultate ergeben. Sie zeigen aber gemeinsam eine mehr oder weniger grosse Zunahme der kleinen Lymphocyten, welche bei Sanatogen und Traubenzucker am ausgesprochensten, etwas weniger bei Nucleinsäure und Olivenöl, am wenigsten bei Casein zu Tage tritt.

Die polymorphkernigen Leukocyten halten sich an der obersten Grenze des Normalwerthes und überschreiten denselben nur beim Casein. Die Werthe der eosinophilen Leukocyten sind bei Nucleinsäure, Sanatogen und Traubenzucker, die der Mastzellen bei Nucleinsäure und Sanatogen übernormal.

Einen raschen Ueberblick über diese Verhältnisse gestatten die folgenden Tabellen:

Normaltabelle nach eigenen Untersuchungen.

	Durchschnittswerthe:
Neutrophile	60 pCt.
Lymphocyten	25 „
Eosinophile	4 „
Uebergangszellen	6 „
Mastzellen	5 „

Tabelle I. **Nucleinsäure.**

Thier Nr.	I	II	III	IV	I	Durchschnitt pCt.
Neutrophile	60	36,8	67	59	49	54,36
Lymphocyten	25	35,6	22,5	23	39,2	29,06
Eosinophile	5	5,3	4,5	4	6,2	5
Uebergangszellen	5	6,3	2	9	2	4,86
Mastzellen	5	16	4	5	3,6	6,72



Tabelle II. **Casein.**

Thier Nr.	I	II	III	IV	Durchschnitt pCt.
Neutrophile	68,5	64,75	65	62	65,06
Lymphocyten	25	27,5	28	30	27,62
Eosinophile	3,5	4	3	3,4	3,47
Uebergangszellen . .	1,75	2,5	2,8	3,2	2,56
Mastzellen	1,25	1,25	1,2	1,4	1,27

Tabelle III. **Sanatogen.**

Thier Nr.	I	II	III	IV	Durchschnitt pCt.
Neutrophile	46,5	50	51	66,6	53,52
Lymphocyten	36,5	44	34	23	34,42
Eosinophile	5,5	2	4	4,5	4
Uebergangszellen . .	3,5	2	4	1,8	2,82
Mastzellen	8	2	7	4,1	5,27

Tabelle IV. **Traubenzucker.**

Thier Nr.	I	II	III	IV	Durchschnitt pCt.
Neutrophile	46,5	54	60	63,3	55,95
Lymphocyten	46,5	36	25	20	31,87
Eosinophile	2	3	6	9	5
Uebergangszellen . .	4	4	6	4,3	4,57
Mastzellen	1	3	3	3,4	2,6

Tabelle V. **Olivenöl.**

Thier Nr.	I	II	III	IV	Durchschnitt pCt.
Neutrophile	52	60	65	70	61,75
Lymphocyten	40	30	25	19	28,5
Eosinophile	2	4	3	6	3,75
Uebergangszellen . .	3	3	1	3	2,5
Mastzellen	3	3	6	2	3,5

Wenn man nun zunächst den zeitlichen Verlauf der Verdauungsleukocytose genauer verfolgt, so lassen sich dabei verschiedene Typen des Steigens beobachten. Die beigegebenen Curven sollen die Characteristica der Typen an einzelnen besonders ausgeprägten Beispielen illustriren:

1. langsames allmähliches Steigen
   Versuch I, III, XVI;
2. sofortiger steiler Anstieg
   Versuch VIII, XII, XXI, XIII, XXIII, VII, XXII, XXIV, XXV;
3. Hypoleukocytose mit folgender Hyperleukocytose
   Versuch II, IV, XVI, XVIII, XI, XVII, XIX, X, XV, XX.

Dieser letzte Typ (3) ist auch schon von früheren Autoren öfters beobachtet worden.

Auch für die einzelnen Nahrungsmittel scheinen die Leukocytosen für eine Art immer ziemlich gleich zu verlaufen:

Bei Gaben von Nucleinsäure zeigt die Leukocytenzählung nach der ersten Erhebung einen Abfall, dem eine neue Steigung folgt, nach der starke Tendenz zum Abfall herrscht. In Versuch XII tritt dies erst nach einer 3. Steigung ein. Ebenso bei Versuch XXI.

Die Leukocytenzahlen bei Sanatogen sind am wenigsten mit einander identisch. Bei Versuch V tritt nach kurzem Zögern ein plötzlicher Anstieg und eben so schneller Absturz ein, in Versuch XVIII zuerst Hypoleukocytose, dann drei Mal Anstieg mit folgendem Abfall. Versuch XIII und XXIII zeigen, sich drei Mal wiederholend, steilen Anstieg mit jähem Absturz.

Casein gab in den Versuchen VII und XXII jähen Anstieg mit 2 resp. 3 Spitzen, dann starke Tendenz zum Abfall. Versuch XI und XVII zuerst Hypo-, dann Hyperleukocytose, ebenfalls mit starker Tendenz zum Absinken.

Am übereinstimmendsten sind die Versuche mit Traubenzucker. Dort zeigt die Leukocytose eine einzige Zacke, wobei der Anstieg öfter langsam, einmal (in Versuch XXIV) plötzlich, und einmal (in Versuch XIX) mit Hypoleukocytose verbunden verlief; dann tritt jäher Abfall ein, jedoch mit starker Neigung zu Remissionen. Die 2. Zacke und die 3. kleine in Versuch XXIV zeigen dieses Bestreben, nur in Wirklichkeit umgesetzt.

Die Leukocytenzählungen bei Darreichung von Olivenöl geben bis auf Versuch XXV (plötzlicher Anstieg) alle zuerst Hypo-, dann Hyperleukocytose mit mehreren event. auch nur einer Zacke und Tendenz zum ruhigen Abfall.

Die gewonnenen Resultate berechtigen zu folgenden Schlüssen:

1. Beim hungernden Kaninchen tritt jedes Mal nach Darreichung von Nucleinsäure, Eiweiss, Fett und Kohlehydrat eine Verdauungshyperleukocytose ein.
2. Bei verschiedener Nahrung sind auch verschiedenartige Zellen relativ vermehrt; regelmässig findet sich eine Vermehrung der kleinen Lymphocyten.

b) Hundeversuche.

Die folgenden Versuche sollten über die Verdauungsleukocytose am hungernden Hunde Aufschluss geben, um diese mit den bei den Kaninchen erhaltenen Resultaten in Vergleich zu ziehen. Sie dienen ferner in gewisser Beziehung als Vervollständigung, indem bekanntlich beim Kaninchen die Unterscheidung der Neutrophilen (pseudoeosinophilen) von den Eosinophilen Schwierigkeiten bereitet. Beim Hunde gelingt das Auseinanderhalten der beiden Zellarten ohne weiteres. Die Versuchsanordnung blieb genau diejenige der Kaninchenversuche.

Hund I. Nach 3 tägigem Hungern:

	21. 3.	10 Uhr Vormittags	. . . . . 10000 Leukocyten
Versuch XXVI.		11 „ „	15 g Hühnereiweiss
		12 „ Mittags	. . . . . 31100 „

	1 Uhr Nachmittags	30000 Leukocyten
	2 „ „	28000 „
	3 „ „	35500 „
	4 „ „	45000 „
	5 „ „	35000 „
	6 „ Abends	26400 „
22.3.	Vormittags	37600 Leukocyten
	Abends	35500 „
23. 3.	Mittags	36000 „

Ein am 21. 3. um 4 Uhr gemachtes Strichpräparat ergab:

Neutrophile Leukocyten	68 pCt.
Lymphocyten	25 „
Eosinophile Leukocyten	3 „
Uebergangszellen und grosse Mononucleäre	2,8 „
Mastzellen	1,2 „

Eine Verdauungsleukocytose war also in diesem Fall sicher eingetreten. Was die lange Nachdauer der Leukocytose anbelangt, so können sich dafür keine augenfälligen Gründe angeben lassen. Offenkundige Entzündungserscheinungen bestanden keine, der Hund war munter und scheinbar gesund.

Hund II. Nach 3 tägigem Hungern:

	21. 3.	10 Uhr Vormittags	8900 Leukocyten
Versuch XXVII.		11 „ „	10 g nucleinsaures Natrium
		12 „ Mittags	10100 Leukocyten
		1 „ Nachmittags	10000 „
		2 „ „	8600 „
		3 „ „	4500 „
		4 „ „	10400 „
		5 „ „	6100 „
		6 „ Abends	9600 „
	22. 3.	Vormittags	12600 „
		Abends	10000 „
	23. 3.	. . . .	8500 „

Ein um 4 Uhr gemachtes Strichpräparat ergab:

Neutrophile Leukocyten	64 pCt.
Lymphocyten	27 „
Eosinophile Leukocyten	5 „
Uebergangszellen und grosse Mononucleäre	3 „
Mastzellen	1 „

Auch hier war die Verdauungsleukocytose, allerdings nur in einer Höhe von 10400, und erst am nächsten Tag in einer solchen von 12600 aufgetreten.

Hund III. Nach 3 tägigem Hungern:

	30. 3.	9 Uhr Vormittags	6400 Leukocyten
Versuch XXVIII.		10 „ „	20 g Casein
		11 „ „	15400 „
		12 „ Mittags	13000 „
		1 „ Nachmittags	12000 „
		2 „ „	10600 „
		3 „ „	12000 „
		4 „ „	13400 „
		5 „ „	14000 „
		6 „ Abends	13000 „
		7 „ „	10900 „
	31. 3.	. . . .	8500 „

Bei diesem Versuch wurden ebenso wie beim folgenden stündliche Strichpräparate gemacht und diese ausgezählt. Damit sollte ein genauerer Einblick in die Art und Weise gewonnen werden, mit der die Vermehrung der einzelnen Zellarten in ihrem zeitlichen Ablauf sich gestaltet.



Versuch XXVII.

Zeit	9 Uhr	11 Uhr	12 Uhr	1 Uhr	2 Uhr	3 Uhr	4 Uhr	5 Uhr	6 Uhr	7 Uhr
Neutrophile	75 pCt.	82 pCt.	81 pCt.	82 pCt.	83 pCt.	83 pCt.	84 pCt.	84 pCt.	83 pCt.	84 pCt.
Lymphocyten	17,5 „	12,5 „	13,5 „	13 „	12 „	12 „	11 „	11,5 „	12 „	11 „
Eosinophile	2,5 „	1,5 „	2 „	1,5 „	1,5 „	2 „	1,5 „	1,5 „	2 „	3 „
Uebergangszellen und grosse Monucleäre	3,5 „	3 „	2,5 „	3 „	3 „	3 „	3 „	2,5 „	2 „	2 „
Mastzellen	1,5 „	1 „	1 „	0,5 „	0,5 „	0 „	0,5 „	0,5 „	1 „	0 „

Die Verdauungsleukocytose war also hier mit einem anfangs schnellen, später langsamen aber deutlichen Steigen der neutrophilen polymorphkernigen Leukocyten und zum Ausgleich mit einer Verminderung der kleinen Lymphocyten verbunden.

Hund III. Nach 3 tägigem Hungern:

30. 3. 9 Uhr Vormittags . . . . . . 10000 Leukocyten
Versuch XXIX. 10 „ „ 10 g reine Nucleinsäure
11 „ „ . . . . . . 10400 Leukocyten
12 „ Mittags . . . . . . 12200 „
1 „ Nachmittags . . . . . . 12400 „
2 „ „ . . . . . . 13000 „
3 „ „ . . . . . . 13000 „
4 „ „ . . . . . . 13000 „
5 „ „ . . . . . . 13200 „
6 „ Abends . . . . . . 12000 „
7 „ „ . . . . . . 11500 „
31. 3. . . . . 10000 „

Die Auszählung der Strichpräparate ergab folgende Resultate:

Zeit	9 Uhr	11 Uhr	12 Uhr	1 Uhr	2 Uhr	3 Uhr	4 Uhr	5 Uhr	6 Uhr	7 Uhr
Neutrophile	72 pCt.	73 pCt.	75 pCt.	73 pCt.	70 pCt.	75 pCt.	73 pCt.	74 pCt.	74 pCt.	73 pCt.
Lymphocyten	12,5 „	15 „	15 „	15 „	13 „	13 „	15 „	14 „	15 „	15 „
Eosinophile	3 „	3 „	2,5 „	4 „	5 „	5 „	4 „	5 „	3 „	5 „
Uebergangszellen und grosse Monucleäre	10 „	6,5 „	5 „	5,5 „	10 „	6 „	5,5 „	5,5 „	5 „	5 „
Mastzellen	2,5 „	2,5 „	2,5 „	2,5 „	2 „	1 „	2,5 „	1,5 „	3 „	2 „

Hier ergab die Auszählung der Strichpräparate immer gleiche Resultate. Die kleinen Schwankungen liegen im Bereich der Fehler, die bei dieser Methode nicht zu vermeiden sind. Es muss also in diesem Falle die Leukocytose durch eine ziemlich gleichmässige Vermehrung aller Zellarten hervorgerufen worden sein.

Hund IV. Nach 3 tägigem Hungern:

25. 4. 9 Uhr Vormittags . . . . . 10400 Leukocyten
Versuch XXX. 10 „ „ 30 g Traubenzucker
11 „ „ . . . . . 13600 „
12 „ Mittags . . . . . 14000 „
1 „ Nachmittags . . . . . 15400 „
2 „ „ . . . . . . 13000 „
3 „ „ . . . . . . 12200 „
4 „ „ . . . . . . 10000 „
5 „ „ . . . . . . 7000 „
6 „ Abends . . . . . 7200 „
7 „ „ . . . . . 7000 „

Ein um 1 Uhr gemachtes Strichpräparat ergab:

Neutrophile Leukocyten . . . . 80 pCt.
Lymphocyten . . . . 15 „
Eosinophile . . . . 2 „
Uebergangszellen und grosse Mononucleäre 3 „
Mastzellen . . . . 0 „



Hund V. Nach 3 tägigem Hungern:

	25. 4.	9 Uhr Vormittags	7000 Leukocyten
Versuch XXXI.	10 „ „	60 ccm Olivenöl	
	11 „ „		12400 „
	12 „ Mittags		13000 „
	1 „ Nachmittags		14000 „
	2 „ „		13000 „
	3 „ „		11200 „
	4 „ „		11000 „
	5 „ „		10100 „
	6 „ Abends		8000 „
	7 „ „		7000 „

Ein um 1 Uhr gemachtes Strichpräparat ergab:

Neutrophile Leukocyten	70 pCt.
Lymphocyten	20 „
Eosinophile	4 „
Uebergangszellen und grosse Mononucleäre	5 „
Mastzellen	1 „

Hund IV.

	27. 4.	9 Uhr Vormittags	6500 Leukocyten
Versuch XXXII.	10 „ „	30 g Casein	
	11 „ „		7400 „
	12 „ Mittags		8600 „
	1 „ Nachmittags		18600 „
	2 „ „		17000 „
	3 „ „		14400 „
	4 „ „		13000 „
	5 „ „		12000 „
	6 „ Abends		10000 „
	7 „ „		9000 „

Zeit	9 Uhr	12 Uhr	1 Uhr	3 Uhr	5 Uhr	7 Uhr
Neutrophile	65 pCt.	66 pCt.	65 pCt.	70 pCt.	70 pCt.	65 pCt.
Lymphocyten	25 „	25 „	24 „	14 „	16 „	18 „
Eosinophile	6 „	3,5 „	2 „	9 „	7 „	9 „
Uebergangszellen	4 „	4,5 „	8 „	7 „	5 „	6 „
Mastzellen	0 „	1 „	1 „	0 „	2 „	2 „

Hund V.

	27. 4.	9 Uhr Vormittags	10000 Leukocyten
Versuch XXXIII.	10 „ „	30 g Sanatogen	
	11 „ „		17300 „
	12 „ Mittags		12400 „
	1 „ „		13600 „
	2 „ „		12000 „
	3 „ „		10000 „
	4 „ „		10000 „
	5 „ „		10500 „
	6 „ Abends		9700 „
	7 „ „		9000 „

Zeit	9 Uhr	12 Uhr	1 Uhr	3 Uhr	5 Uhr	7 Uhr
Neutrophile	80 pCt.	81,5 pCt.	74 pCt.	80 pCt.	80 pCt.	79 pCt.
Lymphocyten	12,5 „	10 „	10 „	10 „	9 „	10 „
Eosinophile	2,5 „	5 „	10 „	5 „	6 „	5 „
Uebergangszellen	4 „	3,5 „	6 „	3 „	4 „	6 „
Mastzellen	1 „	0 „	0 „	2 „	1 „	0 „



Wie die vorliegenden Versuche zeigen, trat also auch beim Hunde eine Verdauungsleukocytose ein. Dieselbe erreichte allerdings nicht die hohen Zahlen wie beim Kaninchen. Man findet vielmehr meist nur eine relativ kleine Erhebung, welche es zuweilen beinahe zweifelhaft lässt, ob der Anstieg noch in die Fehlergrenzen der Zählung fällt oder wirklich auf eine Vermehrung der Leukocyten hinausläuft. Immerhin erreicht derselbe öfters das Doppelte und Dreifache des Anfangswerthes, der allerdings in Folge der vorhergehenden Hungerperiode ein besonders niedriger ist. (z. B. Versuch XXXI und XXXII).

Auf der Höhe der Leukocytose waren alle Zellen meist gleichmässig vermehrt, nur nach Casein trat eine deutliche Vermehrung der neutrophilen polymorphkernigen Leukocyten mit Absinken der kleinen Lymphocyten ein.

II. Versuche bei parenteraler Verabreichung der zu prüfenden Substanzen an Kaninchen.

Die parenteralen Versuche sollen keine abgeschlossene Untersuchung darstellen. Sie sollen nur darüber orientiren, ob im Verhalten des Blutes gröbere Unterschiede bestehen, wenn man dieselben Substanzen, für die nunmehr die Verdauungsleukocytose feststeht, unter Umgehung des Intestinaltraktes verabreicht. Es sind daher nur einige Versuche an Kaninchen angestellt, welche aber in ihrem Verlaufe in der That wichtige Unterschiede gegenüber der gewöhnlichen Verdauungsleukocytose zeigen.

Es seien zunächst die Versuche angeführt:

Kaninchen A nach 3tägigem Hungern:

	15. 3.	11 Uhr Vormittags	6500 Leukocyten
Versuch XXXIV.		12 „ Mittags	Injection von 2 g Nucleinsäure
		1 „ Nachmittags	3500 Leukocyten
		2 „ „	2400 „
		3 „ „	3600 „
		4 „ „	9200 „
		5 „ „	12600 „
		6 „ Abends	12800 „

Zeit	11 Uhr	1 Uhr	2 Uhr	3 Uhr	4 Uhr	5 Uhr	6 Uhr
Neutrophile	56 pCt.	35 pCt.	45 pCt.	55 pCt.	52 pCt.	80 pCt.	87 pCt.
Lymphocyten	32 „	45 „	35 „	35 „	37,5 „	10 „	3,5 „
Eosinophile	6 „	5 „	5 „	4,5 „	5 „	5,5 „	8 „
Uebergangszellen	2 „	6,5 „	7,5 „	3,5 „	3,5 „	2,5 „	0 „
Mastzellen	4 „	8,5 „	7,5 „	2 „	2 „	2 „	1,5 „

Kaninchen B nach 3tägigem Hungern:

	15. 3.	11 Uhr Vormittags	9500 Leukocyten
Versuch XXXV.		12 „ Mittags	Eier-Eiweissinjection
		1 „ Nachmittags	26600 Leukocyten
		2 „ „	23200 „
		3 „ „	11400 „
		4 „ „	29000 „
		5 „ „	16400 „
		6 „ Abends	19200 „



Zeit	11 Uhr	1 Uhr	2 Uhr	3 Uhr	4 Uhr	5 Uhr	6 Uhr
Neutrophile	60 pCt.	65 pCt.	75 pCt.	77 pCt.	75 pCt.	73,5pCt.	80 pCt.
Lymphocyten	27 „	18,5 „	10 „	10 „	18 „	15 „	15 „
Eosinophile	6 „	7,5 „	10,5 „	7,5 „	5,5 „	9 „	2 „
Uebergangszellen . .	3 „	2,5 „	0 „	2 „	0 „	0 „	1 „
Mastzellen.	4 „	6,5 „	4,5 „	3,5 „	1,5 „	2,5 „	2 „

Bei den folgenden 2 Versuchen bekamen die Thiere ihr gewöhnliches Fressen vorgesetzt.

Kaninchen C.

18. 3.	9 Uhr Vormittags	. . . . . .	11400 Leukocyten
	11 „ „		Eier-Eiweissinjection
	12 „ Mittags	. . . . . .	18000 Leukocyten
	1 „ Nachmittags	. . . . . .	**20000** „
	2 „ „	. . . . . .	13400 „
	3 „ „	. . . . . .	16000 „
	5 „ „	. . . . . .	**21600** „
	6 „ Abends	. . . . . .	13000 „
	7 „ „	. . . . . .	17400 „
19. 3.	. . . .	. . . . . .	14800 „

18. 3. Zeit	9 Uhr	12 Uhr	2 Uhr	3 Uhr	5 Uhr	6 Uhr	7 Uhr	19. 3.	21. 3.
Neutrophile	28 pCt.	41,6pCt.	61,5pCt.	77,5pCt.	77 pCt.	82 pCt.	76 pCt.	48 pCt.	45 pCt.
Eosinophile	2,4 „	6 „	7 „					4 „	3 „
Lymphocyten . . .	64 „	41,6 „	26,5 „	12,5 „	15 „	15 „	18,4 „	34 „	44,5 „
Uebergangszellen .	1,6 „	0 „	2,5 „	1 „	1,5 „	1 „	1,6 „	6 „	4 „
Mastzellen.	4 „	10,8 „	2,5 „	9 „	6,5 „	2 „	4 „	8 „	3,5 „

Kaninchen D.

18. 3.	9 Uhr Vormittags	. . . . . .	11300 Leukocyten
	11 „ „		Injection von Seidenpepton (La Roche-Basel)
	12 „ Mittags	. . . . . .	6200 Leukocyten
	1 „ Nachmittags	. . . . . .	5000 „
	2 „ „	. . . . . .	**14000** „
	3 „ „	. . . . . .	**17000** „
	5 „ „	. . . . . .	**20200** „
	6 „ Abends	. . . . . .	16000 „
	7 „ „	. . . . . .	16600 „
19. 3.	. . . .	. . . . . .	16000 „

18. 3. Zeit	9 Uhr	12 Uhr	2 Uhr	3 Uhr	5 Uhr	6 Uhr	7 Uhr	19. 3.	21. 3.
Neutrophile	54 pCt.	50 pCt.	65,5pCt.	64,5pCt.	70 pCt.	75 pCt.	68,5pCt.	85 pCt.	40 pCt.
Eosinophile	5 „	5 „	6 „	5,5 „	7 „				3 „
Lymphocyten . . .	34 „	36,5 „	22 „	20 „	15 „	17,5 „	22,5 „	5 „	40 „
Uebergangszellen .	3 „	2,5 „	3,5 „	4,5 „	5 „	2,5 „	4 „	3 „	5 „
Mastzellen	4 „	6 „	3 „	5,5 „	3 „	5 „	5 „	7 „	12 „

Die Ergebnisse dieser 4 Injectionsversuche waren äusserst interessant.

Die Verfolgung der Leukocytenzahl zeigte, wie aus den Curven sehr schön zu ersehen ist, nach Injectionen mit Nucleinsäure und Seidenpepton zuerst eine Hypoleukocytose, dann eine Hyperleukocytose. Bei Nucleinsäure fiel die Leukocytenzahl von 6500 auf 2400, um dann

constant steigend innerhalb dreier Stunden die Höchstzahl 12 600 zu erreichen. Ebenso sanken nach Seidenpepton die Leukocyten von 11 300 auf 5000, und erreichten dann in permanenter Zunahme nach 3 Stunden die Höchstzahl 20 200.

Die Aenderung der Gesammtleukocytenzahl ging einher mit einer deutlichen Verschiebung des Blutbildes.

Nach Nucleinsäure sank zuerst die Zahl der polymorphkernigen neutrophilen Leukocyten ganz enorm, um dann allmählich, zum Schluss aber sprungweise zuzunehmen. Die neutrophilen waren schliesslich von 56 pCt. auf 87 pCt. gestiegen. Mit der anfänglichen Abnahme der Neutrophilen war gleichzeitig eine relative Zunahme der Lymphocyten und Mastzellen zu constatiren. Als dann aber die Vermehrung der Neutrophilen eintrat, sanken im gleichen Verhältnis die Lymphocyten und Mastzellen. Die Lymphocyten waren schliesslich von 45 auf 3,5 pCt. gefallen.

Nach Seidenpepton war ein sofortiges langsames Steigen der Neutrophilen und Sinken der Lymphocyten zu constatiren. Nach 6 Stunden trat ein Zustand ein, in dem Neutrophile und Eosinophile nicht mehr zu unterscheiden waren und deshalb zusammen ausgezählt werden mussten. Die Höchstzahl erreichten die Neutrophilen erst am nächsten Tag (von 54 pCt. auf 85 pCt.), ebenso die Leukocyten ihre Mindestzahl (von 34 pCt. auf 5 pCt.). Nach drei Tagen hatte sich das Blutbild wieder so verändert, dass Neutrophile und Lymphocyten gleiche Zahlen (40 pCt.) aufwiesen, die Mastzellen waren auf 12 pCt. vermehrt.

Die Curven zu den Versuchen mit Eier-Eiweissinjectionen zeigen zwei Zacken mit dazwischen liegender Remission. Dabei ist deutlich die Tendenz zum nochmaligen Anstieg ausgeprägt, der vielleicht in der Nacht auch wirklich stattgefunden hat.

Wie bei den Versuchen mit Nucleinsäure und Seidenpepton, so war auch hier eine Zunahme der polymorphkernigen Neutrophilen mit einer Abnahme der Lymphocyten im Blutbild zu bemerken. Im Versuch XXXV stiegen die neutrophilen polymorphkernigen Leukocyten von 60 pCt. auf 80 pCt. und sanken die Lymphocyten von 27 pCt. auf 15 pCt. Die Mastzellen, Eosinophilen und Uebergangszellen verhielten sich normal.

In Versuch XXXVI (gleichfalls Eiereiweissinjection) war zuerst eine bedeutende Lymphocytose vorhanden. Die Lymphocyten betrugen 64 pCt., die Neutrophilen nur 28 pCt. Trotzdem vermehrten sich die letzteren bis auf 82 pCt. und fielen die Lymphocyten bis auf 12,5 pCt. Nach 4 Stunden trat wie im Versuch XXXVII ein Stadium ein, in dem die Eosinophilen von den Neutrophilen nimmer zu unterscheiden waren und deshalb mit diesen ausgezählt werden mussten. Die Zahl der Mastzellen war manchmal, jedoch kaum besonders stark vermehrt. Am Tage nach der Injection hatte die Zahl der Neutrophilen abgenommen, überwog aber noch über die der Lymphocyten (Neutrophile 48 pCt., Lymphocyten 34 pCt.). Nach 3 Tagen hatte sich das Blutbild so verändert, dass Neutrophile und Lymphocyten gleiche Procentzahlen (45 pCt.) aufwiesen.

Diese 4 Injectionsversuche sind alle nur in einer Weise zu deuten: Werden dem Blute fremdartige Stoffe einverleibt, so antwortet es, analog



wie sonst der Körper auf Fremdkörper, mit einer Reaction. Diese Reaction besteht beim Blute darin, dass es seine Leukocyten und zwar die polymorphkernigen Neutrophilen ins Treffen schickt.

Wie die Injectionen mit Nucleinsäure und Seidenpepton zeigen, nimmt die Gesammtzahl der Leukocyten zuerst ab.

Noch deutlicher prägt sich dieses Verhalten im qualitativen Blutbild aus. Auch die Zahl der Neutrophilen sinkt zuerst, um dann mächtig anzusteigen. Noch am nächsten Tage war diese neutrophile Polynucleose in Versuch XXXVII sogar ausgeprägter vorhanden und erst ungefähr am dritten Tage waren die normalen Verhältnisse wieder hergestellt.

Bei den Eiweissinjectionen waren ähnliche Resultate zu beobachten. Hier trat allerdings sofortiger Anstieg sowohl der Gesammtleukocytenzahl, als auch der neutrophilen Polymorphkernigen ein. Dieses erste Steigen hatte in beiden Versuchen eine Abnahme der Leukocyten um 7000 zur Folge. Da jedoch der Körper, oder vielmehr das Blut, der Eiweissstoffe offenbar noch nicht ganz Herr geworden war, so war ein erneuter Anstieg nothwendig. Auch dieser war von grossen Verlusten begleitet. Es erfolgte aber trotzdem ein dritter Ansturm der Leukocyten. Wie oft sich dieser Vorgang noch während der Nacht wiederholte, ist schwer zu sagen. Dass aber die Schädlichkeiten am nächsten Tage sicher beseitigt waren, geht aus dem Verhalten der polymorphkernigen Neutrophilen hervor. Diese hatten sich während der ganzen Zeit constant vermehrt, unabhängig von dem Fallen und Steigen der Gesammtleukocytenzahl. Am nächsten Morgen jedoch waren sie zur Norm zurückgekehrt und blieben es von da an auch.

Wie bereits am Anfang dieser Injectionsversuche betont war, waren dieselben angestellt, um über den Zweck der Verdauungsleukocytose Klarheit zu bekommen, um zu erkennen, ob dieselbe eine Abwehrerscheinung darstelle, oder ob ihr der Transport der Nahrungsstoffe zufalle.

Burian und Schur hatten sich in ihrer Arbeit für das Erstere entschieden. Ebenso hatten Vanstenberghe und Breton die Verdauungsleukocytose als gleichwertig mit der Leukocytose erklärt, die bei bakteriellen Infectionen zum Schutze gegen Toxine auftritt.

Die Ergebnisse der eigenen Untersuchungen über Verdauungsleukocytose berechtigen zu anderen Schlüssen. Bei den Hundeversuchen war nur zweimal eine ausgesprochene Vermehrung der neutrophilen polymorphkernigen Leukocyten aufgetreten. Bei den Experimenten am Kaninchen waren ebenfalls keine ganz übereinstimmenden Resultate vorhanden. Es erwiesen sich in den meisten Fällen die kleinen Lymphocyten vermehrt, in den anderen Fällen betheiligten sich alle Leukocyten gleichmässig an der Leukocytose. Niemals war dagegen die Zahl der neutrophilen polymorphkernigen Leukocyten einseitig vermehrt gewesen.

Die Injectionsleukocytose unterscheidet sich beim Kaninchen scharf von der gewöhnlichen Verdauungsleukocytose, indem bei ihr jedes Mal eine beträchtliche, nicht zu verkennende Vermehrung der neutrophilen Polymorphkernigen im Vordergrund stand.



Wie bereits ausgeführt wurde, sehen wir in der Injectionsleukocytose eine Schutzmaassregel des Organismus. Er schickt seine Leukocyten gegen die in die Blutbahn eingedrungenen artfremden Stoffe vor. Dass er sich dazu gerade der polymorphkernigen bedient, dürfte seinen Grund in dem hohen Fermentgehalt derselben haben. Bekanntlich besitzen ja die polymorphkernigen Leukocyten im Gegensatz zu den Lymphocyten sehr intensiv wirkendes proteolytisches Ferment, das dem Trypsin in seiner Wirkung nahe steht (Jochmann und Müller). Mit diesem können sie zweifellos artfremdes Eiweiss, das in die Blutbahn eingedrungen ist, abbauen und dadurch der Verwerthung zugänglich machen. Es wird somit schnell aus der Blutbahn entfernt. Dasselbe gilt für die Peptone. Andere Stoffe wiederum nehmen sie in sich auf (z. B. Bakterien, vielleicht Nucleinsäure), verarbeiten sie selbst oder tragen sie an die Orte, wo ihre Verarbeitung am Besten geschieht.

Anders ist es bei der Verdauungsleukocytose. Hier besorgt der Darm den Schutz des Organismus. Er bildet die Schranke für artfremde Nahrungsstoffe, welche erst nach Umbildung in arteigene in den allgemeinen Kreislauf kommen. Hier hat die Leukocytose nur in beschränktem Maasse als Schutzmaassregel zu dienen. Sie ist vielleicht bis zu einem gewissen Grade als Transportmittel anzusehen. Man kann sich z. B. vorstellen, dass Nucleinsäure in den Lymphocyten oder Leukocyten weitergebracht wird. Sie ist sicherlich als ein Zeichen angeregter Zellthätigkeit aufzufassen, bei der vielleicht der Darm selbst bis zu einem gewissen Grade eine active Rolle spielt.

Diese Ansicht theilt auch Erdély. Nach ihm hängt „die Vermehrung der granulierten, rothkernigen Zellen und kleinen Lymphocyten ab von der durch die Nahrung oder durch Reize ausgelösten Intensität der Zellthätigkeit oder des Zellstoffwechsels der Darmschleimhaut". Gestützt wird diese Theorie weiter durch die Versuche von Pohl und Hofmeister. Ersterer fand, dass das Darmvenenblut reicher an Leukocyten war, als das zuströmende Arterienblut. Hofmeister sah in den Lymphapparaten des Darms zahlreiche Kerntheilungsfiguren, und nahm infolgedessen eine Vermehrung der Lymphocyten dortselbst oder im Zottenparenchym des Darmes an.

Es muss hier noch eine Arbeit von Klieneberger und Carl[1]) Erwähnung finden, welche erst nach Abschluss der vorliegenden Untersuchungen erschienen ist, und welche sich vielfach im strikten Gegensatz zu ihnen setzt. Die Verfasser bemerken gleich eingangs, dass die kleinen Laboratoriumsthiere (z. B. Kaninchen) deswegen zu Blutuntersuchungen ungeeignet seien, weil der Blutaustritt nur sehr langsam erfolge und deshalb häufig Gerinnung eintrete. Eigene Erfahrungen können aber diese Mittheilung absolut nicht bestätigen. Bei allen oben erwähnten Versuchen wurde so vorgegangen, dass am Kaninchen- und Hundeohr zuerst die peripheren, dann der Reihe nach die mehr centralen Partien der Venen angeschnitten wurden. Dabei trat immer eine ziemlich starke Blutung ein, die auch ein Reiben und Zerren am Ohr unnöthig und damit eine Ein-

1) Centralbl. f. inn. Med. 1910. No. 24 und 25.



schwemmung von Lymphocyten unmöglich machte. Zugleich wurden durch Verwendung von nur sauberen Messern und dann durch Bedecken der Wunde mit reiner Watte Entzündungen am Ohre vermieden, die nach den Angaben dieser Autoren oft Fehlerquellen bei Leukocytenzählungen darstellen sollen.

Ferner finden es die beiden Autoren merkwürdig, dass so grosses Gewicht darauf gelegt würde, dass die Thiere bei den Experimenten sich im Hungerzustand befänden. Sie haben nämlich bei fressenden Thieren die gleichen Leukocytenzahlen gefunden. Auch das muss nach den eigenen Untersuchungen bestritten werden. Es zeigte sich, dass die Thiere im Hungerzustande immer viel niedrigere Leukocytenzahlen und vor allem nicht diese Schwankungen aufwiesen wie beim Fressen und ferner, dass sie nach dargereichter Nahrung meist prompt mit einer Vermehrung der weissen Blutkörperchen reagirten. Uebrigens widersprechen sich Klieneberger und Carl in einem Athem. Sie schreiben: „Gar keine Differenzen haben wir beim Kaninchen und Meerschweinchen (im Hungerzustande und Stadium der Sättigung) gefunden. Es ist dies ja auch nicht sehr erstaunlich, wenn man bedenkt, dass diese Thiere fast ständig einen gefüllten Magen haben, sich also dauernd in einem mittleren Grad von Sättigung befinden.“ Ja, wenn man weiss, dass die Thiere lange Nahrung bei sich behalten, so darf man eben einen solchen Zustand nicht als Hungerstadium bezeichnen. Man muss warten, bis der Darm genügend entleert ist, und dann wird man auch zu differenten Resultaten gelangen. Dass eine vollständige Entleerung möglich ist, beweist ein Fall von Obduktion eines Kaninchens, das im Versuch war. Das Thier wurde auf der Höhe der Leukocytose secirt und es fand sich der ganze Darm leer; nur seine oberen Theile und der Magen waren von der eingegossenen Nahrung erfüllt.

Bei der Beurtheilung der Verdauungsleukocytose heisst es: „Grosse Differenzen sind nach allem, was wir sonst über Verdauungsleukocytose wissen, kaum zu erwarten. Kleine Unterschiede aber fallen in den Bereich der Untersuchungsfehler“ und an einer anderen Stelle: „das langsame Ansteigen der Leukocyten und das längere Verweilen auf dieser Höhe dürfe ebenfalls nicht für eine Verdauungsleukocytose gehalten werden“. Da muss man sich doch unwillkürlich fragen: Ja, wie soll denn überhaupt eine Leukocytose zu Stande kommen? Eine vierte Möglichkeit giebt es doch kaum!

Wir sehen übrigens in den von Klieneberger und Carl so sehr gefürchteten Fehlerquellen bei der öfteren Benutzung eines Ohres zur Blutuntersuchung keine so grosse Gefahr und glauben, dass sie für den aufmerksamen, technisch gewandten Untersucher kaum in Betracht kommt. Wenn diese Fehlerquellen wirklich eine so grosse Rolle spielten, so wäre es doch gegeben, dass man regellose Ausschläge erhielte. In grossen Versuchsreihen, in denen wir zum Theil dazwischen auch an anderen Körperstellen Blut entnahmen, überzeugten wir uns aber, dass man, wie in den vorliegenden Untersuchungen, charakteristische Unterschiede je nach dem Eingriff erhält, die sich in Veränderungen der Zahl der Leukocyten (bald mehr oder weniger lang dauernde Hypoleukocytose, bald



Hyperleukocytose) und in der Verschiebung des Blutbildes äussern. Diese charakteristischen Aenderungen sind durch Reihen hindurch constant und bleiben sofort aus oder ändern sich entsprechend ab, wenn der Eingriff ein anderer wird. Wir sehen daher keinen Grund, die Warnungen von Klieneberger und Carl, welche zweifellos gelegentlich einmal ihre Berechtigung haben können, als allgemein berechtigt anzusehen. Sobald der Untersucher, was selbstverständlich ist, seine Resultate durch die entsprechende Anzahl Controlversuche sichert, dürfte er kaum so groben methodischen Fehlern zum Opfer fallen.

Zusammenfassend berechtigt vorliegende Arbeit zu folgenden Schlusssätzen:

1. Eine Verdauungsleukocytose tritt im Hungerstadium sowohl beim Kaninchen, als beim Hund jedes Mal nach genossener Nahrung ein.
2. Sie entsteht nach Verabreichung von Nucleinsäure, Eiweissen, Fett und Kohlehydrat.
3. Sie wird je nach der Art der Nahrung nach verschiedener Zeit manifest und erreicht ihren Höhepunkt nach vier bis zehn Stunden.
4. Beim Kaninchen sind meist die kleinen Lymphocyten, in anderen Fällen alle Zellarten gleichmässig vermehrt. Beim Hund tritt entweder das letztere ein, oder es ist eine geringe Vermehrung der neutrophilen polymorphkernigen Leukocyten zu beobachten.
5. Die Verdauungsleukocytose ist nicht als eine Abwehrerscheinung des Organismus, etwa Spaltprodukten gegenüber, zu betrachten.
6. Die Injectionsleukocytose ist eine Schutzmaassregel des Organismus gegen artfremde Stoffe.
7. Sie besteht in einer ausgesprochen einseitigen und intensiven Vermehrung der polymorphkernigen Leukocyten.



XXVII.

Aus dem Laboratorium der medicinischen Klinik und
dem hygienisch-bakteriologischen Institut der Universität Erlangen.

Eiweissumsatz und Ueberempfindlichkeit.

I. Mittheilung:

Ueber den Einfluss parenteral verabreichter Proteinsubstanzen verschiedenster Herkunft auf das Blutbild[1]).

Von

A. Schittenhelm, W. Weichardt und **W. Grisshammer.**

Technische Vorbemerkungen. Ueber die Technik unserer Versuche soll kurz das Wichtigste angegeben werden.

Was zunächst die Applicationsweise der Proteinsubstanzen anbelangt, so war diese, abgesehen von den subcutanen Injectionen am Colihund (No. XI), stets die intravenöse Injection. Mehrere Autoren verwerfen die intravenöse Injection, z. B. Schlesinger (1), Studer-Naegeli (2), weil sie zu brutal sei und zu Reizungen der Gefässwand führe, die allein schon eine geringe Leukocytenverschiebung bedingen könne. Nach unseren Erfahrungen braucht man mit dieser Fehlerquelle nicht zu rechnen, da sie eine erhebliche Beeinflussung des Blutbildes nicht bedingt. Die intravenöse Application hat zudem so viele Vortheile vor der subcutanen, dass sie zur Erlangung einwandsfreier Resultate für unsere Ziele unbedingt erforderlich war (s. hierüber Abb. 1).

Abgesehen von einigen Kaninchen wurden nur Hunde zu den Untersuchungen benutzt, da ihr Blut am geeignetsten zur Controle und Auszählung ist. So ist es zum Beispiel beim Kaninchen für einen Ungeübten oft unmöglich, Eosinophile von Pseudoeosinophilen zu unterscheiden, wenn auch von einigen Autoren, wie z. B. Stäubli (18) verschiedene Merkmale, wie grössere Granula, grössere Blutzellen, im Ganzen zur Differencirung angegeben wird.

Die Entnahme des Blutes geschah stets aus den Ohrvenen. Das Ohr wurde vorher sauber rasirt und mit Alkohol und Aether gereinigt. Gezählt wurden die weissen und rothen Blutkörperchen in der Thoma-Zeiss'schen Zählkammer. Bei den weissen Blutkörperchen wurde die ganze Zählkammer durchgezählt, bei den rothen ungefähr 40 kleine Quadrate, zuweilen wurde auch der Hämoglobingehalt, und zwar nach Sahli, bestimmt.

Die Färbung des Blutausstriches geschah anfänglich mit der methylalkoholischen Lösung von eosinsaurem Methylenblau nach Jenner-May-Grünwald. Da diese Färbung zur Erkennung der Eosinophilen und Mastzellen zwar vorzüglich, zur feineren Differencirung der Kerne und des Protoplasmas aber nicht hinreicht, wurde ein Versuch mit der Giemsafärbung gemacht. Diese Färbung hat den Nachtheil, dass sie das Protoplasma weniger gut wiedergiebt und bei der vorher nöthigen

1) Die Arbeit, deren Versuche im Laufe des Jahres 1910 angestellt sind, ist Ende 1910 geschrieben. Die Veröffentlichung verzögerte sich aus äusseren Gründen.



Fixirung der Präparate in Methylalkohol viel Zeit in Anspruch nimmt. Wir wandten deshalb schliesslich die von Pappenheim eingeführte panoptische Färbung, die Combination der Jenner-May-Grünwald'schen Färbung mit der von Giemsa, an. Diese Methode führte zu voll befriedigenden Resultaten. Sie differencirt vorzüglich und ist schnell auszuführen.

Ausgezählt wurde auf einem drehbaren Objecttisch, gewöhnlich 300—500 Zellen. Bei ganz niedrigen Hypoleukocytosen begnügten wir uns mit 150—200 Zellen.

Anfänglich reihten wir die grossen Mononucleären, die Uebergangsformen und die Jugendformen der Neutrophilen, welche zwischen den Myelocyten und den ausgebildeten Polynucleären stehen und von Pappenheim (21) als Metamyelocyten bezeichnet werden, in eine Rubrik ein. Es zeigte sich aber im Laufe der Untersuchungen, dass diese summarische Einreihung unzweckmässig ist und zu missverständlichen Resultaten führen kann, indem die besonders bei den hochgradigen Leukocytosen gefundene Vermehrung fasst ausschliesslich die Metamyelocyten betraf. Wir rubricirten daher grosse Mononucleäre und Uebergangsformen zusammen und getrennt davon als besondere Form die Metamyelocyten.

Bekanntlich stehen sich zwei Anschauungen schroff gegenüber. Nach der einen bedeuten die Metamyelocyten Zwischenstufen zwischen den Uebergangszellen und den ausgebildeten Polynucleären. Nach der anderen, deren Hauptvertreter Pappenheim (21) ist, stehen die grossen Mononucleären und die Uebergangsformen für sich und bedeuten fertige, nicht weiter sich differencirende Formen; insbesondere bestreitet er die Möglichkeit einer Umwandlung dieser Formen in Polynucleäre. Nach unseren Resultaten müssen wir uns der Pappenheim'schen Ansicht anschliessen, insofern die hochgradigen Leukocytosen, die mit starken Degenerationserscheinungen einhergingen, wie schon bemerkt, zu einer einseitigen intensiven Vermehrung der Metamyelocyten führten, ohne dass die Uebergangsformen und die grossen Mononucleären sich an dieser Vermehrung betheiligten. Wenn aber diese letzteren Formen zu der Ausbildung der fertigen Polynucleären in irgend einer directen Beziehung stehen würden, müsste man sicherlich eine, wenn auch geringere Vermehrung dieser Formen erwarten.

I. Normales Hundeblut.

Im Allgemeinen ist das Hundeblut in der Volumeneinheit etwas zellreicher als das menschliche. Der Hund hat ungefähr $5^1/_2$—6 Mill. rothe und 9—12 000 weisse Blutkörperchen. In unseren Versuchen wurden als normal 10000—11 500, als Mittelwerth 11 108 weisse, gefunden, einmal wurden unter 15 Blutuntersuchungen beim normalen Hunde 8000 gefunden. Nach Tallqvist und Willebrandt (3) bewegen sich die normalen Werthe zwischen 8000 und 15 000; nach unseren Erfahrungen aber sind Werthe, die über 13000 liegen, nicht mehr als normal anzusehen.

Die Polynucleären sind procentualiter zwischen 63 und 77 unter den Leukocyten vorhanden, als Mittelwerth wurde 71,8 gefunden.

Die Lymphocyten schwanken zwischen 17 und 25 pCt., als Mittelwerth wurde 18,5 gefunden. Bei jungen Hunden wurden bedeutend



höhere Lymphocytenwerthe gefunden, zwischen 30 und 50, ein Mal sogar 55 pCt., dem entsprach eine Verminderung der Polynucleären.

Eosinophile wurden zwischen 3 und 5 pCt. gezählt, als Mittelwerth 3,7. Busch und Bergen (23) geben ebenfalls zwischen 3 und 5 pCt. an.

Uebergangszellen (inclusive grosse Mononucleäre) betragen zwischen 4 und 6 pCt., Mittelwerth 4,1.

Mastzellen kamen nur sehr selten vor.

Kernhaltige Rothe, und zwar reine Normoblasten, wurden immer wieder vereinzelt gefunden, so dass ihr Vorkommen in ganz geringer Anzahl als normale Erscheinung anzusprechen ist. Zahlreiches Auftreten derselben und Polychromasie sind sicher pathologisch.

Die Leukocyten des Hundeblutes, speciell die Polynucleären, unterscheiden sich von den menschlichen durch einen basophileren Charakter. Die Granula der Polynucleären lassen sich beim Hunde mit den gewöhnlichen Färbemethoden (May-Grünwald, Giemsa) viel schlechter darstellen, als beim Menschen; oft war das Protoplasma der Polynucleären nur angedeutet, ohne dass die Färbung daran schuldig gewesen wäre. Polynucleäre mit vollständig differencirtem Kern, aber noch deutlich, wenn auch schwach basophilem Protoplasma, wurde sehr oft angetroffen; sie wurden immer zu den Polynucleären gerechnet.

Unter den Lymphocyten wurden constant auch grosse Formen gefunden, die Kernstructur lassen sie eindeutig erkennen; Rieder'sche Formen sind keine Seltenheiten. Die Lymphocyten, grosse und kleine Formen, haben constant wohl differencirte Azurgranula im Protoplasma (Giemsa).

Auch findet man fast bei jedem normalen Hund schöne Türck'sche Reizungsformen, von kleinerer und grösserer Form.

Blutbefund normaler Hunde.

	Leukocytenzahl	Polynucleäre	Lymphocyten	Eosinophile	Grosse Mononucleäre und Uebergangsformen	Normocyten
Hund IV	10 300	75	17	3	4	1
„ II	12 100	—	—	—	—	—
„ VIII	10 200	—	—	—	—	—
„ VII	10 400	67	23	7	4	—
„ III	13 200	77	15	6	1,5	1
„ VI	12 500	—	—	—	—	—
„ IX	9 400	66	25	4	6	—
„ XI	9 300	75	20	2	3	—
„ X	12 500	82	12	3	3	—
„ XVII	11 200	63	20	11	5	—
„ XXIX	10 500	70	21	2	5	—
„ XX	11 700	71	18	3	6	—
„ XIV jung . .	13 100	74	30	3,4	3	—
„ XVI „ . .	12 300	50	37	4	9,5	—
„ XV „ . .	8 800	39	55	9	7	—
Mittelwerth . .	11 108	71,8	18,5	3,7	4,1	—

Hund XVII wurde wegen seiner abnorm hohen Eosinophilie bei der Bestimmung des Mittelwerthes nicht mitgerechnet, ebensowenig die 3 letzten jungen Hunde mit ihrer hohen Lymphocytose.



II. Versuche mit Eiereiweiss und Peptonen.

Dass nach parenteraler Einverleibung von Proteinstoffen eine Veränderung des Blutbildes insbesondere der Leukocytenzahl stattfindet, wissen wir schon seit Untersuchungen von Buchner und seinen Schülern. Damals wurde vor allem festgestellt, dass bakterielle Proteine zur Leukopenie uud dann zur Leukocytose führen, und dass auch andere Stoffe (z. B. Nucleinsäure etc.) chemotaktisch wirken. Hierher gehört ferner die Metschnikoff'sche (24) Phagocytenlehre, und die mit ihr zusammenhängenden zahlreichen Untersuchungen. Wenn wir auch davon unterrichtet sind, dass ein Einfluss auf das Blutbild durch parenterale Proteinverabreichung zu Stande kommt, so bestehen doch nur relativ wenig systematische Untersuchungen darüber, wie im Einzelnen sich diese Verhältnisse gestalten, ob Unterschiede bestehen zwischen thierischen und bakteriellen Proteinen einerseits und Peptonen andererseits, zwischen einmaliger und wiederholter Injection, zwischen Anaphylaxie und Immunität. Die vorhandenen Untersuchungen nehmen ferner vornehmlich Rücksicht auf Zahlenverhältniss, während die specielle, morphologische Vertheilung, die Verschiebung des Blutbildes unter Auftreten pathologischer Formen nur selten Beachtung fand.

Untersuchungen von Brasch am hiesigen Laboratorium, welche gewissermaassen als Vorarbeiten zu den unsrigen gelten können, haben schon bis zu einem gewissen Grade gezeigt, dass ein Unterschied besteht zwischen der Leukocytose, welche nach Zuführung von Nahrungsmitteln vor allem Proteinstoffen per os auftritt (Verdauungsleukocytose), und derjenigen, die nach parenteraler Verabreichung sich einstellt. Kurze zusammenfassende Berichte über unsere gesammten Resultate wurden schon mehrmals gegeben.

Wir wollen hier zunächst einige frühere Arbeiten erörtern, die in Beziehung zu der unsrigen stehen. Im Anschluss an die von Buchner und Metschnikoff angeschnittenen Fragen haben sich vor allem Goldscheider (6) und Jakob mit den Folgen der subcutanen, zum Theil auch intravenösen Injection von Hemialbumosen, Milz- und Pankreasextracten etc. bei Kaninchen beschäftigt. Sie constatirten darnach eine intensive Leukopenie, in der die Thiere eventuell zu Grunde gingen. Ueberstanden sie jedoch den Eingriff, so folgte auf die Leukopenie eine Leukocytose, die nach 12—18 Stunden ihr Maximum erreichte und vor allem auf eine Vermehrung der Polynucleären zurückzuführen war. Man nahm als Ursache der Leukopenie eine verschiedene Vertheilung der Leukocyten in den Blutgefässen des Körpers an [Schulz (16), Goldscheider und Jacob, Rieder und andere], indem die Leukocyten durch eine attractive Gewalt in den inneren Organen besonders den Lungen angesammelt seien. Diese Ansicht ist aber durch die Untersuchungen von Schwenkenbecher und Siegel, welche peripher und central Leukopenie nachweisen konnten, widerlegt, und man kann heute höchstens für die nach Abkühlung auftretende Leukopenie eine ungleichmässige Vertheilung der weissen Blutkörperchen ursächlich annehmen. In neuerer Zeit hat die Ansicht festen Fuss gefasst, dass wir es in dem einen Falle mit einer Functionshemmung, in dem anderen mit einem Reizzustand der blutbildenden Organe zu thun haben. Damit stimmen auch unsere Untersuchungen überein, welche zeigen, dass mit den geänderten Zahlenverhältnissen intensive morphologische Verschiebungen des Blutbildes, welche nur durch Functionsänderungen der blutbildenden Organe zu erklären sind, Hand in Hand gehen.



Intravenöse Einspritzungen von Hühnerserum, Eierklar, Peptonen und anderen artfremden Proteinen haben Hamburger (5) und Reuss bei Kaninchen ausgeführt. Sie fanden darnach sehr häufig eine rapide Abnahme der Leukocyten, die sich eventuell schon nach Minuten einstellen kann. Dieselbe Beobachtung machte Rostoski nach Injection von Eierklar.

Schlecht (4) hat gleichfalls artfremde Sera (Pferde-, Kälberserum, Ascites etc.) Meerschweinchen injicirt und nach anfänglicher geringer Hypoleukocytose eine langdauernde Zunahme der Eosinophilen und Mastzellen festgestellt. Bei beginnender Entfieberung stellte sich eine Vermehrung der Mononucleären, nach der Entfieberung eine solche der Eosinophilen und Mastzellen ein. Injectionen von artgleichen Seren geben nur eine geringe Reaction. Aehnliche Befunde konnte er auch an Hunden erheben, doch musste er dazu viel grössere Injectionsmengen wählen, und die Reaction trat viel langsamer auf. Grawitz und Zappert fanden nach Fibrininjectionen eine vorübergehende Eosinophilie, Howard eine anfängliche Verminderung der Leukocyten.

Einige Arbeiten beschäftigen sich mit dem Einfluss der Anaphylaxie auf das Blutbild. Hier sind zunächst die Untersuchungen von Pirquet und Schick über die Serumkrankheit zu nennen, in denen festgestellt wurde, dass im Incubationsstadium die Leukocytenzahl zunächst mässig ansteigt, um dann plötzlich mit dem Eintritt der Serumerscheinungen beträchtlich zu sinken. Die Leukopenie hält 3—4 Tage an und entwickelt sich fast vollständig auf Kosten der Polynucleären. Bienenfeld untersuchte diese Verhältnisse noch genauer und fand, dass in den meisten Fällen der Serumkrankheit zu den übrigen klinischen Symptomen nach kurzer Erhebung der Leukocyten eine Leukopenie sich gesellt, die 5—14 Tage anhält und dann allmählich in eine Leukocytose übergeht. Dann hat Krauss und Biedl (19) beim Studium der Anaphylaxie an Hunden festgestellt, dass bei der intravenösen Reinjection neben den typischen klinischen Vergiftungserscheinungen unter rapider Blutdrucksenkung eine starke Herabsenkung oder völlige Aufhebung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes und damit parallel gehend eine Leukopenie einsetzt, wobei die polynucleären Leukocyten fast vollständig verschwinden und viele mononucläre Zellen vom Typus der Lymphocyten und auffallend viele Blutplättchen im Blutbild erscheinen. Diese Untersuchungen sind von Weiss und Tsuru (26) an Meerschweinchen fortgesetzt worden. Sie zeigen, dass die Anaphylaxie auch auf das Blut der Meerschweichen gerinnungshemmend wirkt und eine plötzliche Leukopenie hervorruft, die um so ausgesprochener ist, je stärker die Erscheinungen der Anaphylaxie sind. Sie stellten ferner fest, dass weder die Gerinnungserscheinung noch der Leukocytensturz agonal sind, indem sie bei jeder durch acute Gifte erzeugten Agonie fehlen.

a) Versuche mit Eiereiweisslösungen.

Wir konnten zeigen, dass bei erstmaliger intravenöser Einverleibung von Eiweisslösung beim Hunde zunächst eine geringe Senkung der Leukocytenzahl auftritt, welche nach einigen Stunden einer mässigen Leukocytose Platz macht. Dass dies scheinbar für den Hund XV nicht zutrifft, beruht darauf, dass die erste Zählung erst 5 Stunden post inject. gemacht wurde, wo die Leukopenie bereits abgeklungen war und schon ein leichter Anstieg dieselbe ablöste. Man kann das mit ziemlicher Sicherheit nach den Resultaten des anderen Versuches (IX) sagen. Als Prototyp können wir Hund IX ansehen; derselbe hatte bei der 2. nach der Injection stattfindenden Zählung eine Senkung von 10600 auf 7500, dabei zeigte sich schon ein geringes Hervortreten der Polynucleären und ein Zurücktreten der Lymphocyten. 3 Stunden



später war die Leukocytenzahl von 7500 auf 20100 gestiegen. Die Leukocytose war völlig auf Kosten der Polynucleären zu Stande gekommen, während Lymphocyten und Eosinophile sich in keiner Weise betheiligten und daher eine relative Verminderung zeigten. Die grossen Mononucleären und Uebergangsformen sind als vermehrt angegeben, indem bei diesem Versuch die Metamyelocyten in diese Rubrik mit einbezogen wurden; es ist eben eine leichte Vermehrung der Vorstufen der Polynucleären (Metamyelocyten) eingetreten. Die Normoblasten, welche im normalen Blut vorhanden waren, sind verschwunden. Die Leukocytencurve war auch am nächsten Tag noch hoch, sank aber im Lauf des Tages auf normale Werthe herab, womit auch die Verschiebung des Blutbildes wieder verschwand.

Bei der ersten Reinjection ist die Leukopenie je nach dem Grade der anaphylaktischen Erscheinungen mehr oder weniger tiefgehend und ausgeprägt. So hat Hund X 1 Stunde nach der Injection nur eine Senkung von 10500 auf 7500, welche aber sofort einer Leukocytose Platz macht, die nach 3 Stunden schon ihren Höhepunkt erreichte, indem sie von 7500 auf 14400 anstieg; gleichzeitig wieder ein Hervortreten der Polynucleären.

Hund XV bekam schwerere anaphylaktische Erscheinungen, die sich auch im Blutbild ausprägten, indem schon $2^1/_2$ Stunden post inject. ein Absinken der Leukocytenzahl von 18000 auf 6000 constatirt werden konnte. Dieselbe ging einher mit einer relativen Zunahme der Lymphocyten und einer absoluten Abnahme der Polynucleären, Eosinophilen und Uebergangsformen. 2 Stunden später war bereits ein beträchtlicher Anstieg auf 18900 vorhanden, wobei das Blutbild eine starke Verschiebung zu Gunsten der Polynucleären zeigte; dieselben waren von 43 auf 86 pCt. gestiegen, während die Lymphocyten von 55 pCt. auf 17 pCt. abgefallen waren. Die Eosinophilen und Uebergangsformen blieben völlig unberührt. Am nächsten Tag erreichte die Leukocytose mit 25000 ihren Höhepunkt, um dann bis zum Abend zur Norm abzusinken. Doch zeigte sich in der Folge noch längere Zeit eine beträchtliche Vermehrung der Metamyelocyten, welche z. B. am 10. und 11. Tag post inject. noch 8 bis 9 pCt. ausmachten.

Die Mononucleären und Uebergangsformen waren völlig unbetheiligt, ebenso war das erythropoetische System nicht weiter afficirt.

Wenn die Anaphylaxie zum Exitus führt, wie es bei Hund IX bereits nach der zweiten, bei Hund X und XV nach der dritten Injection der Fall war, dann besteht eine starke langdauernde Leukopenie. Das Prototyp ist Hund XV, bei dem schon $1^1/_2$ Stunden post inject. die Leukocytenzahl von 9700 auf 5400 gesunken war. Während nun sonst eine Leukocytose schnell folgt, hält hier die Leukopenie bis zu dem $6^1/_2$ Stunden post inject. erfolgten Exitus an. Die Vertheilung der einzelnen Zellformen zeigt hier wiederum ein starkes Absinken der Polynucleären und correspondirend einen relativen Anstieg der Lymphocyten; Eosinophile sind sehr selten, grosse Mononucleäre und Uebergangsformen verschwanden; dafür stellen sich einige Metamyelocyten (1 pCt.) ein. Auch die von der vorigen Injection her im

Blut noch kreisenden Metamyelocyten sinken schnell von 5 pCt. auf 1 pCt. herab.

Wir können noch erwähnen, dass auch bei Kaninchen die hochgradige Anaphylaxie mit einer Leukopenie einhergeht; so sank bei Kaninchen XIX, dessen Anaphylaxie durch eine Injection von sensibilisirtem Hammelblutserum hervorgerufen war, die Leukocytenzahl von 10400 auf 6909.

b) Versuche mit Peptonen.

An Peptonen injicirten wir Witte-Pepton und Seidenpepton. Auf erstmalige Witte-Peptoninjection (s. S. 420 u. 421) bekamen wir ähnlich wie bei den mittleren Formen der Anaphylaxie eine viele Stunden dauernde Leukopenie. Die Leukocytenzahl sank von 9500 auf 5100. Auch noch 6 Stunden post inject. war sie auf diesem Stande. Erst am nächsten Tag bestand eine hohe Leukocytose, und die Zahl war in der Nacht von 6700 auf 20400 angestiegen. Gleichzeitig stellte sich die bekannte Verschiebung des Blutbildes unter Hervortreten der Polynucleären und Abnahme der Lymphocyten und Eosinophilen ein. Die Leukopenie war von dem Auftreten polychromatophiler Erythrocyten und vermehrter Normoblasten begleitet. Bei der Leukocytose waren dieselben wieder verschwunden, dafür traten Metamyelocyten auf. Bei der zweiten Injection konnte nur eine kurzdauernde Leukopenie beobachtet werden, die keineswegs so tief war wie nach der ersten, und die sehr schnell in Leukocytose überging. Am nächsten Tag mittags war die Leukocytose auf dem höchsten Stand, das Blutbild zeigte die übliche Verschiebung nach den Polynucleären hin. Es traten zahlreiche Normoblasten, Polychromatophile und Megaloblasten neben Metamyelocyten auf. Es handelt sich also um eine starke Reizung des Knochenmarks.

Bei der dritten Injection fehlte das Stadium der Leukopenie völlig, dafür trat um so schneller eine hochgradige Leukocytose ein. Im Uebrigen war der Blutbefund wie nach den vorhergehenden Injectionen.

Mit Seidenpepton (s. S. 421) wurde ein junger Hund injicirt. Er ergab keine Spur von einer Reaction. Das Seidenpepton hatte weder auf die zahlenmässige Vertheilung der Leukocyten noch auf das morphologische Blutbild irgend einen Einfluss.

Ueberblicken wir die **Resultate**, so zeigt sich, dass die erstmalige Injection von genuinem Eiweiss im Blutbilde nur relativ geringe Erscheinungen macht: eine leichte Leukopenie mit nachfolgender mässiger Leukocytose und geringer Verschiebung des Blutbildes unter Vermehrung der Polynucleären.

Im anaphylaktischen Stadium besteht je nach dem Grade desselben eine intensive Leukopenie, die bis zum Tode anhält oder nach längerer Dauer in eine Leukocytose übergeht; hierbei kommt es zu einer Reizung des myeloiden Teiles vom Knochenmark, welche sich im Auftreten von Metamyelocyten ausdrückt.

Zu ähnlichen Symptomen führt die Injection von Witte-Pepton, nach der eine Leukopenie auftritt, die in eine spätere Leukocytose übergeht; hier ist aber die Reizung des Knochenmarkes eine viel intensivere

und trifft nicht nur die myeloiden Elemente, sondern auch das erythroplastische System. Wir finden Polychromasie, Normoblasten und Megaloblasten. Bei wiederholter Injection vermindert sich das Stadium der Leukopenie bis zum Aufhören, die Leukocytose wird dafür ausgeprägter.

Im Gegensatz zu allem bisher Erwähnten steht das Seidenpepton, welches auch in grossen Dosen (10 g) intravenös applicirt keinerlei Einfluss auf das Blutbild ausübt. Es scheint offenbar die destructive Wirkung von der Moleculargrösse und der Konstitution der Eiweissabkömmlinge abzuhängen.

Versuche mit Hühnereiweiss (Eierweiss).

1. Versuch. Hund IX.

a) I. Injection 16. VI. 1910 12 Uhr 45 Min. 20 ccm Eierweiss.

	Leukocyten	Polynucleäre	Lmyphocyten	Eosinophile	Grosse Mononucleäre u. Uebergangsformen	Metamyelocyten	Auf 300 Zell. Normoblasten	Temperatur °C.
16. VI. 11,00 Uhr	10 606	85	12,0	1,5	2	—	5	—
3,00 „	7 500	90	7,0	2,0	—	—	—	+ 0,1
6,00 „	20 100	90	4,0	0,5	5	—	0	+ 0,2
17. VI. 7,00 „	17 200	85	5,0	5,0	3	—	—	—
1,00 „	16 500	84	6,5	4,5	5	—	—	—
6,10 „	8 500	—	11 pCt.	—	—	—	—	—

Das Thier hatte schon normal etwas vermehrte Normoblasten, so dass sich der Einfluss der Injection auf die Kernhaltigen nicht beurtheilen lässt. 17. VI. 6 Uhr ganz vereinzelt Normoblasten.

b) 25. VI. Nach Injection von ca. 20 ccm Eierweiss bekommt das inzwischen anaphylaktisch gewordene Thier Krämpfe, blutigen Stuhl, erholt sich nicht mehr, stirbt in der folgenden Nacht. Blut zu Zählzwecken nicht zu erhalten, nach dem Ausstrich zu urtheilen starke Leukopenie. Collapstemperatur. Starke Entzündung des ganzen Darmtractus.

2. Versuch. Hund XV, brauner Dackel.

a) I. Injection: 22. VII. 1910 12 Uhr 20 ccm Hühnereiweiss.

	Leukocyten	Polynucleäre	Lmyphocyten	Eosinophile	Grosse Mononucleäre u. Uebergangsformen	Metamyelocyten	Auf 300 Zell. Normoblasten	Temperatur °C.
21. VII. 12,00 Uhr	8 800	29	55	9	7	0	—	—
22. VII. 11,00 „	7 900	23	69	6	3	—	—	—
4,00 „	11 300	81	17,5	1	0	—	—	+ 1,7
6,30 „	20 500	91	7,5	1	0	—	—	+ 1,6
23. VII. 10,00 „	13 700	70	25	1,5	2,5	—	—	—
24. VII. 10,00 „	8 100	53	37	4,5	6	—	—	—
29. VII. 11,00 „	7 500	50	42	5	2	—	—	—

b) II. Injection: 6. VIII. 12 Uhr 30 Min. 20 ccm Hühnereiweiss intravenös.

	Leukocyten	Polynucleäre	Lmyphocyten	Eosinophile	Grosse Mononucleäre u. Uebergangsformen	Metamyelocyten	Auf 300 Zell. Normoblasten	Temperatur °C.
6. VIII. 12,00 Uhr	10 000	74	20	3	3	—	—	—
3,00 „	6 500	43	55	0,5	1	—	—	—
5,30 „	18 900	86	12	0,5	1,5	—	—	—
7. VIII. 10,00 „	25 000	—	—	—	—	—	—	—
5,00 „	24 000	—	—	—	—	—	—	—
7,00 „	14 700	—	—	—	—	—	—	—
12. VIII. 11,00 „	9 000	58	28	2,2	1,5	10	—	—
16. VIII. 10,00 „	9 400	63	25	1	2	9	0	—
18. VIII. 5,00 „	11 300	51	38	3	0,5	8	—	—

6. VIII. 12 Uhr. 18 000 Verdauungsleukocytose? Türk'sche Reizungsformen etwas vermehrt. Reaction dieses Mal deutlicher, auch Krankheitssymptome stärker (Anaphylaxie).

12. VIII. Sehr viele Jugendformen der Polynucleären, einige Myelocyten; Reizstadium, viele Blutplättchen.



c) III. Injection: 19. VIII. 12 Uhr 30 Min. 20 ccm intravenös.

	Leuko-cyten	Poly-nucleäre	Lymphocyten	Eosinophile	Grosse Mononucleäre u. Uebergangsformen	Metamyelo-cyten	Auf 300 Zell. Normoblasten	Temperatur °C.
19. VIII. 10,00 Uhr	9 700	52	40	2,5—3	0,5	5	—	—
2,00 „	5 400	—	—	—	—	—	—	Collapstemperaturen
4,30 „	5 800	51	47	1	—	1 pCt.	—	
6,30 „	6 200	—	—	—	—	—	—	
7,00 „ Exitus.								

Stark ausgeprägtes anaphylaktisches Krankheitsbild: Blutiger Stuhl, Collapszustand etc.

Hund XV. Sectionsbefund: Stark hämorrhagische Entzündung des ganzen Darmtractus mit diphtherischen Auflagerungen besonders im Rectum und Duodenum.

Knochenmarksausstriche schlecht färbbar (16 Stunden post mortem), ziemlich normal, sehr wenig Normoblasten und Megaloblasten, wenig zellreich im Vergleich zu Hund XVIII.

3. Versuch. Hund X. Weisser Fox.

a) II. Injection; 30. V. 1910. 12 Uhr 30 Min. 10 ccm intravenös.

30. V. 11,00 Uhr . .	12 500	82	12	3	2	—	—	—
2,30 „ . .	7 500	80	15	1	3	—	—	+ 1,5
5,00 „ . .	14 400	85	13	1,5	1	—	1	+ 0,3
7,00 „ . .	13 200	84	13	1	2,5	—	—	+ 0,0
31. V. 9,30 „ . .	9 100	—	—	—	—	—	—	—

b) III. Injection: 7. VI. 1 Uhr 20 Min. 80 ccm.

7. VI. 11,20 Uhr . .	9 800	85	11	1,5	1	—	—	—
3,10 „ . .	14 800	—	—	—	—	—		— 0,9
6,00 „ . .	10 300	83	14	1,5	—	—	4	— 0,1

8. VI. Exitus. Starke Entzündung des ganzen Darmtractus.

Versuche mit Peptonen.

4. Versuch. Hund VII.

a) 5. VII. 1910. 4 g Witte-Pepton. Injection 1 Uhr mittags.

	Leuko-cyten	Poly-nucleäre	Lymphocyten	Eosinophile	Grosse Mononucleäre u. Uebergangsformen	Metamyelo-cyten	Normoblasten (auf 300 Zellen)	Temperatur °C.
5. VII. 12 Uhr	9 500	—	—	—	—	—	vereinzelte	—
4 „	5 100	—	prozent. vermehrt	—	—	—	vermehrt, teilweise polychromatophil	— 1,0
7 „	6 700	—	—	—	—	—	—	+ 1,1
6. VII. 10 „ morg.	20 400	93	3	0,5	2—3	1	2	normal
6 „ abds.	18 500	96	5	0	2	3,5	0	—
7. VII. 10 „ morg.	17 200	89	5	0	2	4	—	—
7 „ abds.	13 800	83	7	1	2	7	—	—
9. VII. 5 „ „	7 500	66	20	3	2—3	9	0	—



b) 13. VII. 10 g Witte-Pepton. Injection 6 Uhr 30 Min. abends.

	Leukocyten	Polynucleäre	Lymphocyten	Eosinophile	Grosse Mononucleäre u. Uebergangsformen	Metamyelocyten	Normoblasten (auf 300 Zellen)	Temperatur °C.
13. VII. 6,00 Uhr abds.	8 600	62	28	5	2—3	2	—	—
9,10 „ „	6 500	70	25	2	1	2	$^{31}/_{100}$	+ 1,3
11,45 „ „	12 500	80	14	3,5	1	1	$^{25}/_{100}$ 2 Megaloblast.	+ 2,5
14. VII. 12,00 „ mitt.	23 000	90	4	1	1—2	4	—	+ 0,5
6,30 „ abds.	30 400	93	2	0,5	2	2	—	normal
15. VII. 10,00 „ mg.	40 200	94	2	0,5	2—3	2	—	—
16. VII. 12,00 „ mitt.	30 200	84	9	0,5	2	5	—	—

15. VII. Halswunde eiterte etwas, daher wohl die Leukocytose.

13. VII. Bereits $2^1/_2$ Stunden nach der Injection erscheinen im Blut zahlreiche Normoblasten, theilweise polychromatophil, auch Megaloblasten und polychromatophile Normocyten; 6 Stunden nach der Injection sind fast alle kernhaltigen Erythrocyten polychromatophil.

14. VII. Weniger kernhaltige Rothe, einige Megaloblasten, einige Myelocyten.

15. VII. Nur noch ganz vereinzelte kernhaltige Rothe.

c) 22. VII. mittags 1 Uhr Injektion 15 g Witte-Pepton. Wunde gut verheilt.

	Leukocyten	Polynucleäre	Lymphocyten	Eosinophile	Grosse Mononucleäre u. Uebergangsformen	Metamyelocyten	Normoblasten (auf 300 Zellen)	Temperatur °C.
22. VII. 3,50 Uhr	10 200	76	18	4	2	0	$^4/_{250}$ 4 M.	+ 6,3
6,36 „	22 700	92	3	1,5	2	1	$^{18}/_{100}$	2,0
23. VII. 10,00 „	26 500	94	2	6	2	2	$^5/_{400}$	—
25. VII. 10,00 „	11 700	73	17	4	6	—	2	—

Schon 2 Stunden nach Injection bedeutende Anzahl von Normoblasten und Megaloblasten, theils polychromatophil, auch polychromatophile Erythrocyten im Blute. 6 Uhr 36 Min. noch mehr.

23. VII. weniger; 25. VII. ganz vereinzelt Normoblasten.

5. Versuch. Hund XIV, Fox 5,1 kg. 21. VII. 1 Uhr 36 Min. 10 g Seidenpepton.

	Leukocyten	Polynucleäre	Lymphocyten	Eosinophile	Grosse Mononucleäre u. Uebergangsformen	Metamyelocyten	Normoblasten (auf 300 Zellen)	Temperatur °C.
21. VII. 12,00 Uhr	12 500	74	20	3	1	0	2	—
6,36 „	15 000	75	21	0,5	3	—	3	—
22. VII. 6,00 „	10 100	59	34	1	4	—	1	—

22. VII. 6 Uhr 30 Min. etwas vermehrtes Auftreten von Normoblasten.

Während der Drucklegung der Arbeit erschien eine weitere Mittheilung von Schlecht (25) über experimentelle Eosinophilie nach parenteraler Zufuhr artfremden Eiweisses und über die Beziehungen der Eosinophilie zur Anaphylaxie. In zahlreichen Versuchen zeigte er, dass durch fortlaufende parenterale Injectionen artfremden Eiweisses beim Meerschweinchen eine experimentelle Eosinophilie erzeugt werden kann. Bemerkenswerth ist ferner, dass Thiere, welche den anaphylaktischen Shock überstehen, mit einer hochgradigen Eosinophilie reagiren und dass immune Thiere und solche im antianaphylaktischen Zustand bei erneuter Injection erneuten Anstieg der Eosinophilen zeigen. Er zieht daraus weitgehende Schlüsse über die biologische Bedeutung der Eosinophilen bei der parenteralen Verdauung artfremden Eiweisses und schreibt ihnen eine schützende Rolle gegenüber den sich bildenden toxischen Abbauproducten zu.



In unseren Versuchen an Hunden konnten wir keine auffallende Vermehrung der Eosinophilen feststellen, welche der von Schlecht gefundenen Gesetzmässigkeit beim Meerschweinchen entsprechen würde. Offenbar bestehen tiefgreifende Differenzen der einzelnen Thierarten. Hierauf werden wir noch in der III. Mittheilung[1]) näher eingehen.

III. Versuche mit bakteriellem Eiweiss.

Der Einfluss von Bakterien und Bakterienproteinen auf das Blut ist seit den geistvollen Forschungen Metschnikoff's Gegenstand eifrigsten Studiums. Metschnikoff hat bereits gezeigt, dass bei parenteraler Einverleibung von Bakterien ein Reiz auf die Leukocyten ausgeübt wird, welche angelockt werden. Diese Phagocytose haben Buchner und sein Schüler, vor Allem Römer (25), eingehend studirt und sie nicht nur local, sondern in der gesammten Blutbahn verfolgt. Es zeigte sich, dass einmal eine Leukopenie (negative Chemotaxis im Capillarröhrchen) stattfand, das andere Mal eine Leukocytose (positive Chemotaxis im Capillarröhrchen). Auf morphologische Verhältnisse wurde nur insofern geachtet, als Polynucleäre oder Lymphocyten unterschieden wurden.

In der Folge wurden diese Eigenthümlichkeiten des Verhaltens der Blutleukocyten Gegenstand detaillirter klinisch-diagnostischer und experimenteller Forschung. Dabei stand zunächst das merkwürdige Verhalten der Leukocyten beim Typhus abdominalis im Vordergrund. Man fand mit einer gewissen Regelmässigkeit eine ausgesprochene Verminderung der Leukocytenzahl. Ueber dieses ziemlich gesetzmässige Verhalten beim Typhus sind wir durch die grundlegenden Untersuchungen von Nägeli und Türk genau orientirt.

Bei uncomplicirtem, durch keine Eiterung oder Blutung erschwertem Typhus abdominalis fand Nägeli eine in der Mitte des ersten Stadiums beginnende, bis zum dritten Stadium dauernde Leukopenie (bis auf 4000 und 2000). Die Neutrophilen, die zuerst eine geringe Zunahme zeigen, fallen mit dem Eintreten der Leukopenie, um erst in der Reconvalescenz die Norm wieder zu erreichen und zu überschreiten. Parallel mit ihnen gehen die Eosinophilen, die am Anfang wie mit einem Schlag oft verschwunden sind, und die Uebergangsformen, die auch beide in der Reconvalescenz die Norm überschreiten. Entgegengesetzt verhalten sich die Lymphocyten, die mit dem Fallen der Leukocyten relativ und absolut steigen, bei eintretender Leukocytose fallen, um dann wieder bedeutend zuzunehmen.

Eine experimentelle Bestätigung fanden diese Befunde durch die Untersuchungen Studer's (2) an Kaninchen. Ihm gelang es, durch subcutane Injection von Typhustoxin eine Leukopenie zu erzeugen, die meistens an demselben Tage anhielt, oft noch auf den nächsten Tag überging und 2—4 Stunden post inject. gewöhnlich auf ihren tiefsten Punkt sank. Dann folgte eine mässige Leukocytose, die am zweiten oder dritten Tag post inject. ihr Maximum erreichte und dann bald zur Norm zurückging. Die Neutrophilen sind zuerst vermindert, die Abnahme der Lymphocyten setzt etwas später ein. Einen gesetzmässigen Parallelismus zwischen beiden konnte er nicht finden. Die Uebergangsformen sind am Anfang vermindert, später vermehrt. Am zweiten und dritten Tag treten auch Myelocyten auf und gleichzeitig findet man eine basophile Körnelung der Neutrophilen. Die Eosinophilen sind am Anfang ganz verschwunden. Auf der Höhe der Leukocytose findet Studer

1) Siehe Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. Bd. XI. H. 1.



gewöhnlich eine bedeutende Vermehrung der Normoblasten, die auch vorher zur Zeit der Leukopenie sehr oft in abnormer Menge vorhanden waren. Nach Injection von Colibacillentoxinen beobachtete er bei Kaninchen geringere Leukopenie, aber etwas länger anhaltende Leukocytose; die übrigen einzelnen Leukocytenarten verhalten sich ähnlich wie bei Typhus abdominalis; nur fand Studer bei Colitoxininjection theilweise, allerdings nicht auffallende Lymphomatose, wie sie Schlesinger (1) als typisch für Coliintoxicationen angab. Schlesinger hatte schon einige Jahre vor Studer experimentelle Untersuchungen mit Bakterientoxinen an Kaninchen gemacht. Nach subcutanen Injectionen von Typhustoxin konnte er beim Kaninchen nichts Specifisches finden: früher, manchmal starke Leukopenie mit folgender kurzer Leukocytose, was sich auch durch Injection von Streptokokken und Colitoxinen bewirken lässt; ja er behauptet sogar, das Typhustoxin sei beim Menschen negativ, beim Thier positiv chemotaktisch. Nach Versuchen mit Colitoxinen waren die Aenderungen weniger ausgeprägt, nur fand er gleich primär eine absolute Zunahme der Lymphocyten auf Kosten der Polymorphkernigen, die er, wie schon bemerkt, für eine typische Erscheinung der Coliintoxication erklärt.

Weitere Untersuchungen liegen von Bohland (10) vor, welcher jedoch ganz unregelmässige Befunde erhebt, einmal Leukocytose, das andere Mal Leukopenie. Er kommt zu dem Schlusse, dass die Typhusbacillen negativ, das Bacterium coli positiv chemotaktisch seien. Diese Feststellungen stehen weder mit den Resultaten der anderen Autoren noch mit den unseren im Einklang. Zu erwähnen ist noch ein Befund von Bohland, nach dem er auch durch das Serum Typhöser bei seinen Versuchsthieren Leukopenie erzeugen konnte.

Neuere Untersuchungen an dem Blute von Typhuskranken wurden von Schlecht (11) und Ziegler (11) mitgeteilt. Sie fanden Leukopenie vor Allem auf Kosten der Neutrophilen mit unverhältnismässig starkem Anstieg der Lymphocyten; dann folgte ein starker Ausschlag der Neutrophilen mit Sturz der Lymphocyten und Zunahme der Mononucleären. Die Eosinophilen verhielten sich wie die Neutrophilen. Das Lymphocytenverhalten soll ungefähr den Darmaffectionen entsprechen (Nägeli); der höchste Lymphocytenstand entspricht krisisähnlich dem Tiefstand der Neutrophilen. Das Typhustoxin wirkt nach ihrer Ansicht schädigend auf die blutbildenden Organe, mit anfänglich reparatorischen Vorgängen der Lymphocyten, späteren des myeloiden Systems durch Auftreten von wenig differencirten, theils noch ungranulirten Vorgängern der Neutrophilen, sogenannten Myeloblasten und Metamyelocyten in abnormer Menge. Eine principielle typische Veränderung des Blutbildes können Ziegler und Schlecht bei Typhus abdominalis im Gegensatz zu anderen Bakteriengiften nicht finden. Das Typhustoxin schädigt eben nur lange und stark die Function der blutbildenden Organe, was andere Bakteriengifte auch thun, nur in geringerem Grade. Es handelt sich also nur um graduelle Unterschiede in der Giftwirkung des Toxins auf das Knochenmark und den lymphatischen Apparat.

Ganz neuerdings theilt Lange (12) experimentelle Untersuchungen an Kaninchen mit Toxinen mit. Er injicirte Kaninchen intravenös kleine Dosen von Typhus-Fermotoxin [pepsinverdaute Typhusbacillen nach Gottstein (13)]. Mit ganz kleinen Dosen konnte er keine Veränderung im Blut bekommen, nach grösseren Dosen sah er gewöhnlich sofort hochgradigen Leukocytensturz; die Leukopenie, die nicht erst allmählich zunahm, dauerte 4—8 Stunden und ging dann langsam in Leukocytose über; sie erfolgte auf Kosten der Pseudoeosinophilen bei anfänglich gleichbleibenden Lymphocytenwerthen; beim Zurückgehen der Leukopenie nahmen die Lymphocyten etwas ab, die Neutrophilen zu; er beobachtete z. B. eine Leukopenie von 1900 Leukocyten, bei wiederholten Injectionen einmal eine Leukocytose von 43900. Die Uebergangsformen und grossen Mononucleären sind anfangs vermindert, sie nehmen aber bei abnehmender Leukocytose bedeutend zu. Auf der Höhe der Leukocytose findet er



Normoblasten, Polychromasie der Rothen und Myelocyten. Eine gewisse Gegensätzlichkeit zwischen Neutrophilen und Lymphocyten fand er also auch nicht. Als Ursache der Blutveränderung betrachtet auch er die functionshemmende Wirkung des Typhustoxins auf das Knochenmark und hält die durch das Typhustoxin verursachte Leukopenie für specifisch. Lange und Gottstein beobachteten auch mehrere Tage nach der Injection eine auffallend basophile Körnelung der Neutrophilen.

Endlich ist noch zu erwähnen, dass es Hirchfeld gelang, eine durch Typhustoxin verursachte Atrophie des Knochenmarkes festzustellen.

Ueber den Einfluss der Toxine der gewöhnlichen Eitererreger (Staphylokokken, Streptokokken) auf die Leukocyten liegen im Vergleich zu den Coli- und Typhusversuchen wenig experimentelle Untersuchungen vor. Goldscheider (6) und Jacob waren wohl unter den ersten, die sich damit beschäftigten; sie erzeugten bei einem Kaninchen durch eine subcutane Injection von 1 ccm Staphylokokkenaufschwemmung eine starke Leukopenie, die nach 8 Stunden in eine Leukocytose mit dem doppelten Normalwerth umgeschlagen war, ein anderes Mal durch eine Injection von 1,5 ccm nach 1 Stunde eine Leukopenie von 8000 auf 3000, die nach 8 Stunden in eine Leukocytose von 24000 übergegangen war.

Schlesinger (1) konnte durch subcutane Injectionen von Streptokokken Leukopenie erzeugen, Gottstein und Lange (12) bekamen nach intravenösen Injectionen von Streptokokkentoxinen keine Leukopenie.

a) Typhustoxine.

In unseren Versuchen, die ausser einem Kanichenversuch sämmtlich an Hunden angestellt waren, verhielt sich das Blut der mit Typhustoxinen behandelten Thiere im einzelnen folgendermaassen:

Ein Kaninchen (XX) bekam nach einer Injection von 1,0 ccm Typhusprotein eine Leukopenie von 9200 auf 4500, die ungefähr 6 Stunden anhielt und nach 8 Stunden von einer Leukocytose von 24000 gefolgt war. Das Verhalten der Polynucleären und Lymphocyten hat nichts für Typhus Typisches, das Stadium, wo die noch bestehende Leukopenie in Leukocytose überzugehen im Begriffe ist, zeigt deutlich ein hohes Procent der Neutrophilen und einen Sturz der Lymphocyten, die gewissermaassen von den Neutrophilen unterdrückt werden. Die Leukocytose setzt sich zum grössten Theil (91 pCt.) aus Polynucleären zusammen. Die Eosinophilen, die Uebergangs- und die Mastzellen zeigen die übliche absolute Verminderung in der Leukopenie und in der anfänglichen Leukocytose. Das Thier wurde nicht weiter controlirt.

Von den Versuchen an Hunden erwähnen wir zunächst Hund (Fox) IV, dem 10 ccm Typhustoxin intravenös injicirt wurde. Derselbe starb am dritten Tage nach der Injection im Stadium der Leukocytose, welche nach einer vorausgehenden geringen und kurzdauernden Leukopenie bereits 4—5 Stunden nach der Injection einsetzte. Die Leukocytose erreichte sehr hohe Werthe, nach 12 Stunden 59200. Die Lymphocyten blieben sich in ihren Mengenverhältnissen absolut gleich, ebenso die übrigen Zellen; die Leukocytose erfolgte also durch eine eminente Vermehrung der Neutrophilen, ohne dass die Lymphocyten zur Abnahme kamen.

Wichtig erscheint an diesem Versuch die ausserordentlich starke Betheiligung des erythropoetischen Systems, die die Schwere der Affection erkennen liess. Schon $1^1/_2$ Stunde post inject. traten viele Normoblasten und Megaloblasten im Blut auf, die sich in den nächsten Stunden noch sehr stark vermehrten und zum Theil noch rein basophil waren. Am nächsten Tage war das Blutbild etwas besser, doch blieben die kernhaltigen Rothen bis zum Tode in reichlicher Anzahl vorhanden.

Hund XXIII bekam 5 ccm Typhusprotein und starb 3 Stunden post inject. 1 Stunde post inject. hatte er einen Leukocytensturz von 18100 auf 3200. Das Leukocytensystem erholte sich nicht. Im vorigen Falle starb das Thier, obwohl das Knochenmark alles aufbot, mit dem eingedrungenen Gift Herr zu werden, auch unter den rothen Blutkörperchen zeigte sich eine mächtige Regeneration, in diesem Falle kam es zu keinen Abwehrmaassregeln, das Knochenmark war gelähmt und das Thier ging zu Grunde.

Aehnlich war es bei Hund XXII, der auch 3 Stunden post inject. (8 ccm) im Stadium der Leukopenie zu Grunde ging. Die Leukopenie erfolgte nur auf Kosten der Neutrophilen, die Lymphocyten blieben sich in ihren Mengenverhältnissen ganz gleich. Eosinophile waren noch vorhanden, dagegen verschwanden die Uebergangsformen. Kernhaltige Rothe, theilweise polychromatophil, traten bald nach der Injection in abnormer Anzahl auf.

Die nächsten beiden Hunde bekamen geringere Dosen, sie überlebten die Infection und liessen so die Veränderungen in ihrem Blutsystem genauer studiren.

Hund VIII erhielt 5 ccm Typhustoxin, hatte bereits nach 1 Stunde eine Leukopenie von 10200 auf 4300, die 8—10 Stunden anhielt. $2^1/_2$ Stunde post inject. traten vereinzelte Normoblasten und Megaloblasten auf, die nach 10 Stunden ziemlich verschwunden waren. Der Hund konnte nicht weiter beobachtet werden.

2 Monate später bekam er eine neue Dosis (6 ccm). Es folgte $1^1/_2$ Stunden post inject. ein sehr starker Leukocytensturz von 17500 auf 5100. Nach 6—7 Stunden setzte eine Leukocytose ein, die am nächsten Tag ihren Höhepunkt erreichte (52800); die Leukocytose hielt noch allmählich abnehmend 5 Tage an. Der Leukocytensturz erfolgte in diesem Falle weniger auf Kosten der Neutrophilen, sondern auf Kosten der Uebergangsformen und Eosinophilen. Die Lymphocyten waren während der hohen Leukocytose absolut vermindert, erholten sich, blieben aber immer etwas vermindert; ebenso war es mit den Eosinophilen, die normal reichlich vorhanden, rasch abnahmen, auf der Höhe der Leukocytose fast verschwunden waren, dann allmählich wieder auftraten. Von Interesse ist in diesem Falle das Verhalten der Uebergangsformen. Dieselben waren während der Leukopenie fast verschwunden, tauchten auf der Höhe der Leukocytose auf, nahmen dann schnell zu, am 3. Tage Tage 10 pCt., am 4. 19 pCt., davon 1 pCt. Myelocyten, am 5. sogar 20 pCt. In diese Rubrik wurden in diesem Fall die Metamyelocyten zugezählt. Dabei ist aber zu bemerken, dass die Vermehrung die grossen



Mononucleären und die Uebergangszellen nicht traf, sondern ganz allein die Metamyelocyten. Auch die Neutrophilen waren grossentheils jugendliche Formen mit mehr oder weniger basophilem Protoplasma und chromatinarmem Kerne, so dass das Blutbild mit seinen jugendlichen Leukocytenformen ein deutliches Abbild von der starken reparatorischen Thätigkeit des Knochenmarks gab. Davon zeugt auch das Auftreten der Erythroblasten, die am Tage der Injection reichlich vermehrt, beim Rückgang der Leukocytose schon verschwunden waren. Offenbar ist das erythropoetische System schneller in der Lage, erlittene Verluste zu decken, und zwar durch reife Formen, da es andauernd auf eine grosse Production von Zellen eingestellt ist, was für das myeloide System nicht in dem Umfange zutrifft. Trotzdem ist aber das erythroblastische System das empfindlichere, da es auf Läsionen des Knochenmarks mit derartigen Toxinen sofort unreife Formen in die Blutbahnen sendet. Von einem passiven Mitausschwemmen der Erythroblasten aus dem Knochenmark, wie manche Autoren meinen (Lengemann), kann wohl keine Rede sein, da schon sofort nach den Injectionen und auf der Höhe der Leukopenie die Normoblasten etc. im Bute erscheinen.

Durch eine ausgebreitete Nekrose und Eiterung am Scrotum (Urininfiltration?) bekam der Hund eine neuerliche mässige Leukocytose und massenhaft Erythroblasten im Blut. Die Normoblasten, Megaloblasten, punctirten Erythrocyten wurden nach einigen Tagen wieder weniger zahlreich, dagegen hatte anhaltend das Leukocytenbild einen jugendlichen Charakter, die Uebergangsformen und Metamyelocyten waren zwischen 9 und 16 pCt. vertreten.

Eine neue Injection von 10 ccm Typhustoxin intravenös tödtete das abgezehrte Tier noch während der Injection.

Am interessantesten und typischsten für die Wirkung des Typhustoxins verlief folgender Versuch: Hund XVIII bekam zum erstenmal 6 ccm Typhustoxin intravenös. 1 Stunde nach der Injection bestand bereits eine sehr starke Leukocytenverminderung von 11200 auf 2800, die Leukopenie hielt den ganzen Tag in sehr beträchtlicher Weise an; am nächsten Tage bestand noch geringe Leukocytose, weiterhin normale Leukocytenwerthe. Die Polynucleären und die Lymphocyten blieben zu einander in einem gewissen Abhängigkeitsverhältnis. Die Leukopenie wurde eingeleitet durch einen Sturz der Neutrophilen und eine relative Zunahme (procentual) der Lymphocyten, die aber in ihrer absoluten Anzahl vermindert waren. Allmählich, bei noch ausgesprochener Leukopenie, erscheinen die Neutrophilen wieder, während die Lymphocyten bedeutend abnehmen. Die Leukocytose setzt sich fast nur aus Neutrophilen zusammen (92 : 3), trotzdem sie ausserordentlich niedrig war. Am 3. Tag post inject. ziemlich normales Verhältnis zwischen Neutrophilen und Lymphocyten. Die Eosinophilen und Uebergangsformen gehen zusammen, sie nehmen während der Leukopenie allmählich immer mehr ab, verschwinden also nicht plötzlich, erholen sich bei eintretender Leukocytose; die Eosinophilen zeigten gleichfalls deutlich erhöhte Werthe. Am 6. Tage post inject. sind die Verhältnisse wieder normal. Die kernhaltigen Rothen traten, wie zu erwarten war, sofort nach der



Injection in mässiger Menge auf; es erscheinen auch Megaloblasten und polychromatophile Erythroblasten, nach 10 Stunden sind sie schon weniger zahlreich, am nächsten Tage wieder ganz verschwunden.

14 Tage nach der ersten Injection bekam der Hund eine zweite Injection (wieder 6 ccm). Es trat zuerst nur geringe Leukopenie ein, die Leukocyten fielen von 17500 auf 12500; nach 4 Stunden wurde sie schon von einer beträchtlichen Leukocytose abgelöst. Die Neutrophilen waren hier procentualiter am meisten vermehrt, während die Lymphocyten (in ihrer absoluten Menge) gegen ihren Anfangswerth nicht verändert waren. Die Eosinophilen waren fast verschwunden, die Uebergangsformen zeigten sich wie immer unbeeinflusst, während zahlreiche Metamyelocyten und andere Jugendformen im Blutbild erschienen. Am nächsten Tage sehr hohe Leukocytose, mit Vorherrschen der Neutrophilen und vollständigem Ausfall der Eosinophilen. Es traten auch sofort nach der Injection wieder kernhaltige Rothe auf, theils polychromatophile Normoblasten, theils Megaloblasten, die am nächsten Tage bereits wieder ziemlich selten anzutreffen waren. Auf der Höhe der Leukocytose wurde das Thier getödtet, das Knochenmark zeigte deutlichen Reizzustand mit dem Ausdruck einer Hyperfunction (Näheres s. Protokoll).

Zusammenfassend lässt sich über die Wirkung des Typhustoxins auf das Blut der Hunde folgendes sagen: Das Typhustoxin, intravenös einem Hunde injicirt, verursacht eine unmittelbar sich anschliessende Leukopenie. Die Dauer und die Intensität der Leukopenie richtet sich nach der Menge des injicirten Toxins. Bekommt das Thier eine zu grosse Dosis, so geht es im Stadium der Leukopenie 2—4 Stunden post inject. zu Grunde. Die Leukopenie dauert 6—9 Stunden oder hält während des ganzen Injectionstages an (Hund XVII). Sie erfolgt zwar plötzlich, wird aber erst allmählich stärker und erreicht 2—3 Stunden post inject. ihren tiefsten Punkt.

Wir müssen nach unseren Versuchen unterscheiden, ob das Thier zum ersten Mal oder wiederholte Male injicirt wird. Bei der ersten Behandlung gilt das vorhin Gesagte. Dagegen ist bei der zweiten Injection die Hypoleukocytose viel kürzer und geringer, die Hyperleukocytose viel stärker. Der Leukopenie folgt stets eine mässig hohe Leukocytose, die gewöhnlich am zweiten Tage ihren Höhepunkt, und bei wiederholten Injectionen besonders hohe Werthe erreicht (Hund XVII und VIII). Nach 5—6 Tagen sind die Leukocyten wieder auf ihrem normalen Werthe angelangt.

Hat ein Thier die Leukopenie überwunden, so ist damit noch nicht gesagt, dass es über das eingedrungene Gift Herr wird, wie Hund IV zeigt. Das Thier bekam nach einer Injection von 10 ccm noch am selben Tage eine Leukocytose von 59 200. Die hohe Leukocytose und die massenhaft kernhaltigen Rothen beweisen, dass das Knochenmark alles aufbot, um mit dem Toxin fertig zu werden. Schliesslich wurden jedoch die Regulationsvorgänge insufficient und das Thier ging am nächsten



Tage zu Grunde. Die Leukocytenschwankungen sind fast nur durch das Verhalten der Zellen des myeloiden Systems bedingt. Die Lymphocyten steigen während der Leukopenie procentual, sind aber in ihrer absoluten Menge ziemlich gleich, eher constant etwas vermindert. Während der höchsten Leukocytose sind sie zweifellos immer absolut vermindert, so dass es den Anschein hat, als ob die Lymphocyten in einem gewissen Abhängigkeitsverhältnis gegenüber den Leukocyten stünden. Sind die Leukocyten sehr vermehrt, so sind die Lymphocyten gewissermaassen unterdrückt. Sicherlich ist das lymphoide System nicht so empfindlich gegen das Typhustoxin.

Die Leukopenie kommt durch eine functionshemmende Wirkung des Typhustoxins auf das myeloide System zu Stande, gerade dem Typhustoxin diese Eigenschaft in besonderem Grade unter den Bakterientoxinen zukommt. Das lymphatische System wird kaum getroffen. Dass bei der Spontaninfection des Menschen mit Typhus eine Lymphocytose besteht, erklärt einerseits die allein auf Kosten der Polymorphkernigen zu Stande gekommene Hypoleukocytose; ob hier, wie behauptet wird, eine specifische Affinität des Typhustoxins zu den Lymphocyten vorliegt, scheint uns nach unseren experimentellen Versuchen sehr fraglich, da hierbei niemals eine stärkere Lymphocytose beobachtet wurde, vielmehr stets das plötzlich stark afficirte myeloide Knochenmark die Haupterscheinungen macht.

Die Eosinophilen und Uebergangsformen sind sofort nach der Injection vermindert, nehmen dann noch mehr ab, besonders auf den Höhepunkten der Leukocytose sind sie sehr selten, ganz verschwunden waren die Eosinophilen nur zweimal (Hund XVII und XX). Die Eosinophilen erholen sich dann allmählich, besonders hohe Werthe erreichen sie nicht.

Die grossen Mononucleären und die Uebergangsformen sind bei der Leukocytose nicht betheiligt. Dagegen schiessen die Metamyelocyten bei sich erholender Leukocytose fast immer über die Norm hinaus, einmal bis zu 19 pCt. (Hund VIII), das Leukocytenbild bot in diesem Falle einen ausgesprochen jugendlichen Charakter. Unmittelbar fast nach jeder Injection traten auch kernhaltige Rothe auf: Normoblasten, theils polychromatophil, oft auch Megaloblasten, die sich im Laufe des Injectionstages noch vermehrten, dann allmählich wieder abnahmen und nach einigen Tagen verschwunden waren. Man kann die Schwere der Schädigung nicht sowohl aus dem Verhalten der Leukocyten, als aus dem massenhaften Erscheinen von Normoblasten und Megaloblasten im Blute, verbunden mit Polychromasie, schliessen (Hund IV).

Zu erwähnen ist noch die mikroskopische Untersuchung des Knochenmarkes eines Hundes, der auf der Höhe der Leukocytose getödtet wurde. Das Knochenmark zeigte einen abnormen Reichthum an Zellen und vor Allem an jugendlichen Formen, wie Lymphoblasten und Myeloblasten, es bestand also ein deutlicher Reizzustand im Sinne der Regeneration.



Typhusversuche.

1. Kaninchen XX. 10. IV. 11 Uhr Injection von 1,0 ccm Typhustoxin.

	Leukocyten	Poly-nucleäre	Lymphocyten	Eosinophile	Grosse Mononucleäre, Metamyelocyten und Uebergangsform.	Mastzellen	Normoblasten	Temperatur
9. IV. 12,30 Uhr	8 500	60	35	—	2	—		Keine Erhöhung.
10. IV. 10,00 „	9 200	57	29	3	2,5	8		
1,00 „	**4 500**	—	—	—	—	—		
4,30 „	6 400	85	10	3	1	1		
7,30 „	**24 000**	91	7	1,5	—	—		

2. Hund IV, Fox. 10. IV. 10 Uhr 45 Min. Injection von 10 ccm Typhustoxin.

	Leukocyten	Poly-nucleäre	Lymphocyten	Eosinophile	Grosse Mononucleäre, Metamyelocyten und Uebergangsform.	Mastzellen bei Kaninchen	Normoblasten	Temperatur
9. IV. 4,00 Uhr	10 300	75	17	3	5	—	1	Collapstemperatur.
10. IV. 10,00 „	8 900	70	24	2,5	3	—	—	
12,45 „	**6 200**	—	—	—	—	—	—	
3,45 „	21 200	82	16	2	—	—	—	
6,45 „	36 700	84	15	1	0,5	—	—	
9,00 „	56 000	92	8	1	0,5	—	—	
11,00 „	**59 200**	94	4	0,5	1	—	4/100	
11. IV. 10,30 „	41 000	92	5	—	2,5	—	—	
1,00 „	34 800	—	—	—	—	—	—	

12. IV. 11,00 „ Exitus.

Bereits $1\frac{1}{2}$ Stunden nach der Injection viele Normoblasten und Megaloblasten.

10. IV. 3 Uhr 45 Min. Massenhaft Normoblasten und Megaloblasten, meist polychromatophil, auch polychromatophile Erythrocyten.

6 Uhr 45 Min. Noch etwas vermehrte Normoblasten.

9 Uhr. Gleich geblieben.

11. IV. 10 Uhr 30 Min. Besserung; wenig Megaloblasten, Polychromasie zurückgegangen.

3. Hund XX, Schnauz. 12. IV. 11 Uhr Injection von 5 ccm Typhustoxin.

							—	—
12. IV. 10,00 Uhr	10 100	—	—	—	—	—	—	—
1,00 „	4 200	—	—	—	—	—	—	2,4° C.
2,45 „	7 400	—	—	—	—	—	—	Normal.
4,45 „	9 100	92	6	0,5	1	—	—	—
6,36 „	14 400	93	4	—	2	—	—	—
13. IV. 10,36 „	**31 000**	—	—	—	—	—	—	—
6,45 „	**38 900**	94	4	1	2	—	—	—
14. IV. 6,00 „	29 200	—	—	—	—	—		

2 Stunden nach der Injection einige Normoblasten und Megaloblasten, zum Theil polychromatophil.

Abends 6 Uhr 30 Min. Etwas mehr.

13. IV. Bedeutende Besserung, sehr wenig Normoblasten.

4. Hund XXIII, Fox. 13. IV. 11 Uhr 30 Min. Injection von 5 ccm Typhustoxin.

13. IV. 10,00 Uhr	18 100	86	11	1	2,5	—	—	Collapstemper.
12,45 „	**3 200**	—	—	—	—	—	—	

2,00 „ Exitus.

Autopsie: Im Coecum eine genau abgegrenzte stark entzündete, blauroth injicirte Stelle, Dünndarm und übriger Dickdarm vollkommen frei.



5. Hund VIII, Fox.

a) 1. V. 11 Uhr 30 Min. 5 ccm Typhustoxin.

	Leukocyten	Polymorph-kernige	Lymphocyten	Eosinophile	Metamyelocyten, grosse Mononucleäre und Uebergangsform.	Myelocyten	Normoblasten	Temperatur in Grad C
30. IV. 6,00 Uhr	9 400	—	—	—	—	—	—	—
1. V. 9,30 „	10 200	—	—	—	—	—	—	—
12,45 „	**4 300**	—	—	—	—	—	—	— 0,4
2,30 „	**3 900**	—	—	—	—	—	—	+ 1,9
4,20 „	5 500	—	—	—	—	—	—	+ 0,9
7,00 „	7 100	80	—	—	—	—	—	+ 0,4
9,00 „	9 600	85	11	1,5	3	—	—	Normal.

$2^1/_2$ Stunden nach der Injection traten vereinzelte Normoblasten und Megaloblasten, theilweise polychromatophil, auf.

Abends 9 Uhr. Fast verschwunden.

b) 16. VII. 10 Uhr 45 Min. 6 ccm Typhustoxin.

	Leukocyten	Polymorph-kernige	Lymphocyten	Eosinophile	Metamyelocyten, grosse Mononucleäre und Uebergangsform.	Myelocyten	Normoblasten	Temperatur in Grad C
16. VII. 10,00 Uhr	17 500	77	11	7,5	5	—	—	—
12,30 „	**5 100**	72	**25**	2	0.5	—	$^{11}/_{100}$	+ 0.5
3,45 „	9 100	92	**3**	4	1	—	—	+ 2,4
6,30 „	26 800	—	—	—	—	—	—	+ 1.9
17. VII. 10,45 „	**52 800**	95	1,5	0,5	3	—	—	—
7,00 „	40 200	89	2,5—3	0.5	8	—	—	—
18. VII. 10,30 „	27 200	84	5	1.5	7,5	—	—	—
6,30 „	28 100	85	5	0,5	10	—	$^2/_{100}$	—
19. VII. 11,00 „	19 300	74	5,5	2	**19**	1	—	—
6,00 „	18 600	75	5,3	1	19	—	—	—
20. VII. 12,30 „	19 500	75	4	1,5	19—20	1	—	—
6,00 „	21 400	72	6	1,5	18—20	—	—	—
21. VII. 11,00 „	17 500	70	8,5	2,5	17	2	3	—
22. VII. 10,00 „	13 300	75	8—9	5	11—12	—	$^{11}/_{400}$, 3 Megalobl.	—
23. VII. 4,00 „	12 000	74	9	4	13	—	$^{48}/_{200}$, 5 Megalobl.	—
24. VII. 12,00 „	16 500	76	8	2	13	—	$^{32}/_{200}$, 5 Megalobl.	—
25. VII. 10.00 „	18 500	83	4	2,5	10	—	$^{46}/_{400}$	—
6,00 „	20 100	84	4,5	2	9	—	$^{37}/_{300}$, 3 Megalobl.	—
26. VII. 12,00 „	16 900	—	—	—	—	—	—	—
27. VII. 11,00 „	16 000	84	4	2	9	—	—	—
29. VII. 12,00 „	18 500	78	6	1	15—16	—	—	—

1,20 Uhr 10 ccm intravenös. Exitus.

16. VII. 12 Uhr 45 Min. Einige reine und polychromatophile Normoblasten.

3 Uhr 45 Min. Deutlich vermehrtes Auftreten der meist polychromatophilen Normoblasten und Megaloblasten.

17. VII. 11 Uhr 45 Min. Normoblasten wieder bedeutend abgenommen. Starke Basophilie der Polymorphkernigen.

20. VII. Uebergangsformen stark vermehrt, viele Jugendformen unter den Polynucleären. Türck'sche und Rieder'sche Formen anscheinend vermehrt.

22. VII. Wieder starkes Auftreten von kernhaltigen Rothen, darunter Megaloblasten, punctirte Erythrocyten, Polychromasie, Hämoglobin **70**, Rothe **4 400 000**.

23. VII. Breite Nekrose um das Scrotum (Urininfiltration?). Vermehrung der Normo- und Megaloblasten, theils chromatophil. Polynucleäre mit verschiedenartigsten, verzerrten Kernen. Rothe **4 570 000**, Hämoglobin 65.

25. VII. Viele punctirte Erythrocyten. Kernhaltige Rothe zahlreich. Hämoglobin 75, Rothe 4 100 000.

27. VII. Sehr wenig Normoblasten, ziemlich viele punctirte Erythrocyten, viele Uebergangsformen. Polychromasie.



6. Hund XXII. 29. VII. 1 Uhr 30 Min. 8 ccm Typhustoxin.

	Leukocyten	Poly-nucleäre	Lymphocyten	Eosinophile	Grosse Mononucleäre, Metamyelocyten und Uebergangsformen	Normoblasten
29. VII. 12,30 Uhr	13 100	74	30	3,5—4	2,5	3
3,00 „	**5 600**	37	**59**	3—4	—	—
4,15 „	6 400	—	—	—	—	—

4,15 „ Exitus.

3 Uhr. Deutliche Vermehrung der kernhaltigen Rothen. Polychromasie, einige Myeloblasten.

4 Uhr 15 Min. Aus dem Herzblut: Herz schlug nicht, relative Lymphocytenvermehrung.

7. Hund XVII (Grau).

a) 4. VIII. 11 Uhr 30 Min. 6 ccm Typhustoxin.

	Leukocyten	Poly-nucleäre	Lymphocyten	Eosinophile	Uebergangsformen	Meta-myelocyten	Normoblasten
4. VIII. 10,00 Uhr	11 200	63	20	11	5	—	—
12,30 „	2 800	50	**40**	4	3	—	—
2,35 „	**2 300**	—	—	—	—	—	Einige.
5,00 „	3 900	—	—	—	—	—	—
7,00 „	4 300	**80**	18	0,5	1	—	—
9,00 „	4 400	—	5—6	—	—	—	—
5. VIII. 10,00 „	**13 500**	**92**	3	1	4	—	$^{2}/_{200}$
12,30 „	11 000	—	—	—	—	—	—
1,00 „	11 300	90	4	1	4	—	—
6. VIII. 6,30 „	11 700	86	7—8	4	2	—	—
12. VIII. 4,00 „	11 500	68	19	6	2	4	—
13. VIII. 6,30 „	10 500	70	21	4	1	4	—
15. VIII. 10,00 „	12 500	77	16	3	1	2,5	—

b) 17. VIII. 12 Uhr 30 Min. 6 ccm Typhustoxin.

	Leukocyten	Poly-nucleäre	Lymphocyten	Eosinophile	Uebergangsformen	Meta-myelocyten	Normoblasten
17. VIII. 11,00 Uhr	17 500	88	5	2,5	1,5	3	
1,30 „	12 500	87	**9**	0,5	1,5	2	—
5,30 „	**23 500**	**94**	3,5	**0,25**	**0,5**	1,5	$^{10}/_{300}$, 1 M.
18. VIII. 10,00 „	**40 500**	**95**	1,5—2	—	—	2,5	$^{4}/_{300}$, 1 M.

17. VIII. 2 Uhr 35 Min. Geringes, aber deutliches Auftreten von zum Theil polychromatophilen kernhaltigen Rothen, 1 Megaloblast. Eosinophile und Uebergangsformen sehr wenig, aber vorhanden.

4. VIII. 5 Uhr. Kernhaltige Rothe gleich geblieben, 1 Megaloblast. Polymorphkernige 1 : 1. Uebergangsformen und Eosynophile fast verschwunden.

9 Uhr. Wenige kernhaltige Rothe, fast nur Polymorphkernige.

5. VIII. 10 Uhr. Wenig Lymphocyten relativ und absolut. 1 kernhaltiges Rothes, basophil.

12 Uhr 30 Minuten. Kernhaltige Rothe fast verschwunden.

15. VIII. Ziemlich normal.

b) 17. VIII. Typhusbacillen + Antiserum + Complement injicirt.

In Folge der schon bestehenden Leukocytose ist die Leukopenie nur gering ausgefallen; Abends bereits 1 Stunde nach der Injection treten im Blut kernhaltige Rothe in pathologischer Menge auf, zum Theil polychromatophil, 1 **Megaloblaste.**

5 Uhr 30 Min. Schon weniger Normoblasten, die aber fast alle polychromatophil sind.

18. VIII. Auf der Höhe der Leukocytose getödtet.

Knochenmarkausstrich (aus Wirbel): Färbung May-Grünwald-Giemsa.

Sehr starker Zellreichthum, grosse Zellen von meist stark basophilem Charakter. Meistens Lymphoblasten, Myeloblasten, Promyelocyten, alle Uebergänge zu den Myelocyten mit gekörntem Protoplasma, letztere ziemlich wenig anzutreffen.

Eosinophile und neutrophile Polymorphkernige treten gegenüber den grossen unreifen Formen in den Hintergrund.

Zahlreiche kernhaltige Rothe, viele Myeloblasten darunter, meist auch von basophilem Protoplasma.

Die Lymphoblasten, Promyelocyten und Myelocyten haben meist 1—3 Kernkörperchen, von schon bläulich-violetter Farbe.

Deutlicher Reizzustand des Knochenmarkes mit dem Ausdruck einer Hyperfunction.

b) Colitoxine.

Bevor wir die einzelnen Versuche mit Colitoxinen besprechen, stellen wir nochmals fest, dass die früheren Forscher keinen principiellen Unterschied in der Wirkungsweise des Coli- und des Typhustoxins finden konnten. Colitoxin subcutan injicirt verursachte gegenüber Typhustoxin nur geringere und trägere Veränderung des leukocytären Blutbildes [Schlesinger (1), Studer (2)]. Die Leukocytose fiel im Allgemeinen etwas stärker aus [Bohland (10)]. Sehr oft wurde im Unterschied von Typhustoxinwirkung eine Lymphomatose beobachtet.

Unsere Versuche mit intravenösen Einspritzungen zeigten im Ganzen und Grossen ähnliche Resultate. Der 1. Hund (III), der intravenös 10 ccm Colitoxin bekam, ging am nächsten Tag zu Grunde, obwohl im Blutbild ausser zahlreichen Erythroblasten nichts Auffälliges zu finden war. Der zweite Versuch (Hund VI) lieferte ein typischeres Bild. Der Hund hatte 2 Stunden nach einer Injection von 5 ccm Toxin eine starke Leukopenie von 12 500 auf 4 900, die schon 1 $^1/_2$ Stunden später in eine Leukocytose von 33 700 umschlug und an demselben Tage noch 41 200 erreichte. Am nächsten Tage begannen die Leukocyten wieder zu sinken. Unter den einzelnen Leukocytenarten ist das übliche Vorherrschen der Neutrophilen mit völligem Fehlen der Eosinophilen bemerkenswerth. Nach 2 Tagen stellten sich die normalen Verhältnisse ein. Die Läsion des erythropoetischen Systems war am ersten und zweiten Tag an dem Auftreten von Normoblasten im Blute erkennbar.

Einen viel geringeren Ausschlag ergab die Blutuntersuchung des Hundes XXIV nach einer Injection von 5 ccm Toxin: Geringe Leukopenie mit folgender geringer Leukocytose. Erythroblasten wie Normoblasten und Megaloblasten wurden auch hier nicht vermisst.

Die übrigen Studien über die Wirkung der Colitoxine wurden alle an demselben Hund gemacht (Hund XI). Zuerst erhielt er intravenös mittelmässige Dosen in Pausen von ca. 10 Tagen. Dann wurden tägliche subcutane Injectionen von etwas höheren Dosen gemacht, einmal unterbrochen durch eine intravenöse von ebenfalls stärkerer Dosis (10 ccm). Unsere Absicht ging dahin, durch fortgesetzte Läsionen des Knochenmarkes dasselbe in Folge der erhöhten Anforderungen in einen chronischen Reizzustand zu versetzen, der vielleicht zu einem anhaltenden leukämieähnlichen Zustand führen würde.



Der Versuch verlief folgendermaassen: Der intravenösen Injection folgte 3 Mal eine 3 bis 4 stündige stärkere Leukopenie. 1 Mal bestand eine geringe Leukopenie, 1 Mal konnte aus äusseren Gründen nicht rechtzeitig gezählt werden. Die Leukocytose setzte immer bald ein, erreichte am nächsten Tage ihren Höhepunkt. Bei der 3. und 4. Injection erreichte sie ganz ausserordentlich hohe Werthe. Am 5. Tage war die Leukocytenzahl gewöhnlich normal. Die Leukopenie erfolgte mehr auf Kosten der Uebergangsformen als auf Kosten der Neutrophilen. Die Lymphocyten sind auf der Höhe der Leukocytose mehr oder weniger absolut vermindert, stark bei Injection a. u. c. Am 6. Tage haben die Lymphocyten annähernd ihre Normalwerthe wieder erreicht. Wichtig ist das Verhalten der Eosinophilen und Uebergangsformen incl. Metamyelocyten. Grosse Mononucleäre, Uebergangsformen, Metamyelocyten sind in den folgenden Fällen in einer Rubrik eingereiht. Die Eosinophilen nehmen mit Einsetzung der Leukopenie ab, bleiben absolut vermindert bis die Leukocytose zurückgeht, dann nehmen sie stark zu, das 2. Mal bis zu 8 pCt. Diese Eosinophilie ist bei der neuen Injection, also nach 10 Tagen, immer noch deutlich vorhanden. Genau so verhalten sich die Uebergangsformen und Metamyelocyten, sie nehmen zwar während der Leukopenie und Leukocytose nicht so stark ab, erreichen aber bei zurückgehender Leukocytose sehr hohe Werthe, bei der 4. Injection 11 pCt. Zusammen mit der jedes Mal durch eine Injection gesetzten Läsion des erythropoetischen Systems — es zeigen sich immer Normoblasten, einige Mal Megaloblasten, theilweise von polychromatophilem Charakter sofort nach der Injection und während der folgenden 1 bis 2 Tage — scheint das Auftreten von jugendlichen Leukocyten ein klarer Beweis für die functionshemmende, dann reizende Wirkung des Toxins auf das Knochenmark.

Die subcutanen Injectionen wurden tagtäglich 14 Tage lang vorgenommen. Es wurden 9 bis 10 ccm Toxin injicirt. Dadurch gelang es, den Hund auf einer Leukocytose zwischen 20 000 und 29 000 zu erhalten. Wurde in den nächsten Stunden post inject. untersucht, so konnte eine geringe Abnahme der Leukocyten, ein Mal von 28 000 auf 20 000 festgestellt werden. Nach der intravenösen Injection, die zwischen die 9. und 10. subcutane Injection eingeschoben war, trat prompt eine starke Leukopenie auf, bei der die Leukocyten von 24 200 auf 6 900 sanken; die Leukopenie machte bald einer Leukocytose von 29 500 Platz. Wichtig ist, dass die Lymphocyten bei dieser anhaltenden Leukocytose zwar procentualiter vermindert waren, aber absolut ziemlich normale Werthe aufwiesen, im Gegensatz zu den intravenösen Injectionen, wo auf der Höhe der Leukocytose die Lymphocyten absolut vermindert sind. Nur bei der nach der ersten Injection eingetretenen Leukocytose und ebenso bei der Leukocytose nach der eingeschobenen intravenösen Injection sind sie absolut vermindert. Es wirkt eben sowohl das Typhus- wie das Colitoxin functionshemmend auch auf das lymphatische System, und zwar später wie auf das Knochenmark. Nach subcutanen Injectionen kommt diese Wirkung im Allgemeinen nicht zur Geltung. Die Eosinophilen und Uebergangsformen, die bei Beginn der subcutanen Injectionen ganz abnorm hohe Werthe ergaben, sind während der ganzen Dauer der

erzeugten Leukocytose vermindert, meistentheils auch gegenüber den Normalwerthen. Die Eosinophilen erholten sich erst nach der letzten Injection, erreichten am 6. Tag, wo auch die Leukocytenzahl die Norm erreicht hat, 6 pCt. Die Uebergangsformen und Metamyelocyten steigen schon nach der intravenösen Injection an und erreichen am 6. Tag nach der letzten subcutanen Injection auch 6 pCt. Man sollte meinen, dass bei andauernd erhöhten Leistungen aus dem Knochenmark schliesslich mehr jugendliche Formen ausgeschwemmt werden. Warum das bei Hund XI nicht der Fall war, ist nicht so leicht zu erklären. Das Knochenmark passt sich eben den erhöhten Anforderungen an und bringt es fertig, nur reife Leukocyten in grosser Menge in die Blutbahn zu schicken. Die Uebergangsformen, grossen Mononucleären und Eosinophilen, die meistens zusammengehen, waren aber bei der anhaltenden Leukocytose fast bis zum Schluss absolut vermindert. Der erythropoetische Apparat bleibt während der ganzen subcutanen Injectionsperiode fast vollkommen unberührt, auch nach der intravenösen Injection mit einer reichlichen Dosis (10 ccm) treten keine vermehrten Normoblasten und keine Megaloblasten im Blut auf, was bei den übrigen intravenösen Injectionen mit Peptonen oder Bakterientoxinen regelmässig zu beobachten war. Bei einem Thier, das schon länger eine Leukocytose hat, kommt eben das subcutan injicirte Toxin in zu abgeschwächter Form an die blutbildenden Organe. Auch eine intravenöse Injection kann in diesem Stadium das erythropoetische System nicht weiter lädiren. Vielleicht liegt hier eine Anpassung des erythropoetischen Systems an das Toxin vor.

Leider bekam der Hund wiederholt an den Injectionsstellen Abscesse, die aber ohne irgend welche stärkere Schmerzhaftigkeit und Entzündungserscheinung nach Incision glatt und schnell heilten. Der Hämoglobingehalt war am Schluss der Injectionsperiode 70 pCt. Am Blutbild tauchten wieder kernhaltige Rothe auf.

Zusammenfassend ergaben unsere Colitoxinversuche an Hunden Folgendes: Einmalige intravenöse Injection von mässigen Colitoxinmengen erzeugt beim Hunde eine geringe Leukopenie von kurzer Dauer — 2 bis 3 Stunden. Die Leukocytose ist von wechselnder Höhe. Eine Lymphocytose, also eine absolute Vermehrung der Lymphocyten konnte nicht beobachtet werden. Das erythropoetische System geräth sofort nach der Injection in einen Reizzustand, der bis zu dem nächsten Tag anhält.

Nach wiederholten Injectionen an demselben Thier zeigt sich kein wesentlicher Unterschied im Verhalten der Leukopenie und der Leukocytose. Die Lymphocyten sind auf der Höhe der Leukocytose absolut vermindert. Jeder Versuch endigt mit deutlich erhöhten Werthen der Eosinophilen und Uebergangsformen, darunter vor Allem der Metamyelocyten, die bis zum Beginn einer neuen Injection anhalten. Unmittelbar nach der Injection sind sie absolut vermindert. Die Empfindlichkeit des erythropoetischen Systems gegen Colitoxin ist gering und nimmt bei wiederholten Injectionen ab. Nach täglichen sub-



cutanen Injectionen von etwas erhöhten Dosen erzielt man eine dauernde mittelhohe Leukocytose mit geringen Schwankungen; wenn bald nach der Injection gezählt wird, so ist auch hier ein geringer Leukocytensturz zu constatiren. Das lymphatische und erythropoetische System bleibt ziemlich unberührt, die Uebergangsformen und Eosinophilen sind vermindert. Letztere beiden Formen und Metamyelocyten erreichen erst höhere Werthe, wenn weitere Injectionen ausgesetzt werden.

Colitoxine.

1. Hund III (Dackel). 10. IV. 11 Uhr Injection von 10 ccm Colitoxin.

	Leukocyten	Polynucleäre	Lymphocyten	Eosinophile	Grosse Mononucleäre Metamyelocyten und Uebergangsform.	Normoblasten	Temperat. °C.
9. IV. 6,00 Uhr . . .	13 200	77	16	5	1	1	—
10. IV. 10,00 „	10 500	81	13	5	1,5	—	—
12,30 „	11 200	—	—	—	—	—	+ 0,7

10. VI. 1 Uhr 30 Min. Exitus.

12 Uhr 30 Min. ziemlich viele kernhaltigen Rothen, darunter Megaloblasten, Polychromasie.

2. Hund VI (Schnauz). 12. IV. 11 Uhr 5 ccm Colitoxin.

	Leukocyten	Polynucleäre	Lymphocyten	Eosinophile	Grosse Mononucleäre Metamyelocyten und Uebergangsform.	Normoblasten	Temperat. °C.
12. IV. 10,00 Uhr	12 500	—	—	—	—	0	—
1,00 „	4 900	—	—	—	—	—	— 1,2
2,45 „	33 700	—	—	—	—	—	+ 2,2
4,45 „	34 200	95	4,5	1,5	—	—	—
6.30 „	41 200	95	3	0	1,5	2/100	—
13. IV. 10,30 „	35 400	96	—	—	—	—	—
7,00 „	28 200	93	4,5	1	—	—	—
19. IV. 6,30 „	18 600	88	8	1,5	3	—	—

12. IV. 1 Uhr $1^1/_2$ Stunden nach Injektion vereinzelte kernhaltige Rothe, Polychromasie; vor der Injection waren keine kernhaltigen vorhanden. 6 Uhr 30 Min. immer noch vereinzelte kernhaltige Rothe, keine Myeloblasten.

13. und 14. IV. keine Normoblasten mehr.

3. Hund XXIV. 1. V. 11 Uhr 5 ccm Colitoxin.

	Leukocyten	Polynucleäre	Lymphocyten	Eosinophile	Grosse Mononucleäre Metamyelocyten und Uebergangsform.	Normoblasten	Temperat. °C.
30. IV. 7,00 Uhr	9 400	66	25	4	6	—	—
1. V. 10,30 „	11 200	71	22	3	4	—	—
12,45 „	7 400	—	—	—	—	—	+ 1,3
4,30 „	8 800	—	—	—	—	—	+ 0,8
7,00 „	8 900	79	15	2	4	—	—
9,15 „	16 200	82	12	2	3	—	—

Sofort nach Injection blutiger Stuhl. Normal einige Normoblasten.

2 Uhr 30 Min. Normoblasten treten häufiger auf, auch einige Megaloblasten, keine Polychromasie.

7 Uhr auch einige polychromatophile kernhaltige Rothe, keine Megaloblasten

9 Uhr Normoblasten noch etwas vermehrt.



4. Hund XI (schwarzer Fox).

a) 30. V. 12 Uhr 30 Min. 6 ccm Colitoxin intravenös.

	Leukocyten	Polymorphkernige	Lymphocyten	Eosinophile	Grosse Mononucleäre Metamyelocyten und Uebergangsform.	Normoblasten	Temperat. °C.
30. V. 11,00 Uhr	9 300	75	20	2	2	—	—
2,15 „	5 200	75	19	0	2½	—	+ 1,2
5,00 „	13 200	—	—	—	—	—	+ 1,6
7,00 „	14 400	89	7	1	3 pCt.	—	+ 0,4
31. V. 9,30 „	23 000	92	6	1	2	—	+ 0,5
7,00 „	27 100	93	4	1	2	—	—
1. VI. 2,30 „	24 100	86	8	4	1,5	—	—
2. VI. 6,15 „	11 900	65	27	3,5	3	—	—
3. VI. 3,45 „	11 500	61	30	5	4,5	—	—

30. V. 2 Uhr 15 Min. Auftreten von einigen Normoblasten, die bis abends an Menge gleich bleiben.
31. V. 9 Uhr 30 Min. 1 kernhaltiges Rothes gesehen.
1. VI. 12 Uhr 36 Min. Normoblasten verschwunden.

b) 8. VI. 12 Uhr 45 Min. 9 ccm Colitoxin.

	Leukocyten	Polymorphkernige	Lymphocyten	Eosinophile	Grosse Mononucleäre Metamyelocyten und Uebergangsform.	Normoblasten	Temperat. °C.
8. VI. 12,20 Uhr	12 200	70	17	7	5	—	—
3,00 „	10 200	82	11	4	0	—	+ 2,1
6,00 „	22 600	90	4,5	2,5	1,5	—	+ 1,2
9. VI. 10,30 „	31 500	62	4	2	2,5	—	+ 0,3
6,20 „	32 200	95	4	1	0,5	—	—
10. VI. 12,00 „	20 200	85	8,5	3	2	—	—
11. VI. 11,00 „	14 200	81	11	4	3	—	—
12. VI. 10,00 „	12 500	73	15	8	3,5	—	—

8. VI. Vor Injection einige Normoblasten, 3 Uhr ganz vereinzelte, 6 Uhr vermehrt, theils polychromatophil.
9. VI. 10 Uhr wenig kernhaltige Rothe, einige Megaloblasten. 6 Uhr 20 Min. keine Polychromatophilen mehr.
11. VI. keine kernhaltigen Rothen.
12. VI. desgl.

c) 17. VI. 12 Uhr 45 Min. 7 ccm Colitoxin.

	Leukocyten	Polymorphkernige	Lymphocyten	Eosinophile	Grosse Mononucleäre Metamyelocyten und Uebergangsform.	Normoblasten	Temperat. °C.
17. VI. 11,00 Uhr	13 600	74	16	5	4	3	—
3,00 „	6 500	78	17	5	—	—	+ 2,5
6,30 „	29 000	92,5	5	0,5	2,5	—	+ 1,3
18. VI. 7,00 „	25 300	85	7	3	4	—	—
1,00 „	27 900	83	10	2	4	—	—
6,15 „	29 000	84	9	2,5	4	—	—
19. VI. 12,00 „	24 500	83	6	5	5,5	—	—
6,30 „	19 200	80	11	4	5,5	—	—
20. VI. 10,00 „	18 400	78	13	4	6	—	—
21. VI. 1,00 „	16 800	80	4	3,5	11	1	—
22. VI. 10,00 „	18 200	82	5	2,5	10	2	—
23. VI. 6,00 „	14 200	72	13	6	9	—	—

17. VI. Schon vor Injection einige kernhaltige Rothe, die bereits um 3 Uhr 45 Min., 2 Stunden nach Injection, vermehrt waren; 6 Uhr 30 Min. abends ebenso, Polychromasie.
18. VI. ganz vereinzelte Normoblasten.
19. VI. keine Polychromasie; keine kernhaltigen Rothen. Hgl. und Anzahl der Rothen nicht vermindert.



d) 26. VI. 1 Uhr. 7 ccm Colitoxin.

	Leuko-cyten	Poly-nucleäre	Lymphocyten	Eosinophile	Metamyelocyten, grosse Mononucleäre u. Uebergangsformen	Normoblasten	Temperat. °C.
26. VI. 11,20 Uhr . . .	12 500	76	12	4	7	12	—
3,15 „ . . .	**5 800**	80	13	3	2,5	desgl.	+ 0,9
5,15 „ . . .	**16 500**	94	2	1	2	—	+ 1,6
7,00 „ . . .	29 600	92	4	1	2,5	—	—
27. VI. 9,45 „ . . .	**46 500**	92	4	1	2,5	-	—
3,00 „ . . .	49 500	91	5,5	1	3	—	—
7,00 „ . . .	40 500	84	8,5	2	6,5	—	—
28. VI. 10,00 „ . . .	34 500	83	4	3	**9**	—	—
29. VI. 12,00 „ . . .	19 600	78	8	**6**	7,5	—	—
30. VI. 10,00 „ . . .	18 200	83	10	2	5	—	—
1. VII. 6,00 „ . . .	13 900	80	11	4,5	4,5	—	—

26. VI. Schon vor Injection einige kernhaltige Rothe, die sich aber bereits 2 Std. post injection. deutlich vermehren, 7 Uhr theilweise polychromatophil.

27. VI. 9 Uhr kernhaltige Rothe noch deutlich vermehrt, keine Polychromasie. 7 Uhr keine pathologische Normoblastenvermehrung.

e) 5. VII. 1 Uhr 30 Min. 9 ccm Colitoxine.

	Leuko-cyten	Polymorph-kernige	Lymphocyten	Eosinophile	Metamyelocyten grosse Mononucleäre u. Uebergangsformen	Normoblasten	Temperatur °C.
5. VII. 4 Uhr	11 600	80	11	4	4	—	+ 1,3
7 „	30 200	**94**	3	2	1	—	— 0,5
6. VII. 10 „	**55 800**	90	4	1	5	—	—
7. VII. 12 „	27 500	83	7	5	4,9	—	—
8. VII. 12 „	20 900	74	11	**7,5**	**9**	—	—
9. VII. 3 „	8 300	75	13	**7**	6	—	—

3. VII. 4 Uhr. Einige Normoblasten.
6. u. 7. VII. Nur ganz vereinzelte Normoblasten.

f) Ausgedehnte subcutane Injectionen von Colitoxinen.

12. VII.	10 Uhr 7 ccm subcut.	9,30 Uhr	13 200	69	13,5	**10,5**	1,5	—	—
		3,00 „	**27 200**	**91**	**2—3**	**6**	**1—2**	2	0,8
13. VII.	11 Uhr 8 ccm.	10,30 „	20 600	89	4	3,5	4	3	—
		6,15 „	21 300	92	4	1	3	2	0,2
14. VII.	10 Uhr 9 ccm subcut.	12,30 „	**14 500**	92	3,5	1,5	2		—
		6,30 „	19 200	93	5,5	0	1,5	—	—
15. VII.	11 Uhr 8 ccm.	10,00 „	20 600	87	10	2,5	1	1	—
16. VII.	11,50 Uhr 9 ccm.	10,00 „	19 400	86	7,5	4	2	0	—
		3,30 „	18 500	88	8	1,5—2	2	0	—
		6,30 „	20 500	87	7,5	2—3	2,5	—	—
17. VII.	10,30 Uhr 10 ccm.	10,00 „	21 500	92	5	2	1	—	—
		12,30 „	24 400	—	—	—	—	—	1,7
		7,30 „	26 700	93	5	0,5	1—2	—	0,7
18. VII.	11 Uhr 10 ccm.	10,20 „	23 700	90	8,5	1	1	—	—
		6,30 „	25 500	91	6	1	1	—	—
19. VII.	10,30 Uhr 9 ccm	10,00 „	28 500	87	8	3,5	3	1	+ 0,9
		1,00 „	**20 800**	—	—	—	—	—	—
		6,00 „	22 100	87	8	1,5	3	—	+ 0,6
30. VII.	12,30 Uhr 10 ccm	12,00 „	23 300	87	8,5	1	3,5	1	—
		6,00 „	31 200	86	7	2,7	2,5 [1 pCt.]	—	—

16. VII. Derbe Infiltration ohne Schmerzhaftigkeit rechts am Thorax.
17. VII. Infiltration zurück.
20. VII. Am Thorax an einer Injectionsstelle ein Abscess, absolut schmerzlos; Incision: dünner, seröser Eiter.
NB.! Nie eine pathologische Normalblastenvermehrung.

g) 21. VII. 1 Uhr 9 ccm Colitoxine intravenös.

		Leukocyten	Polymorph-kernige	Lymphocyten	Eosinophile	Metamyelocyten, grosse Mononucleäre u. Uebergangsformen		Normoblasten	Temperatur °C.
	11,00 Uhr	24 200	82,5	10,5	2,7	4,2	—		—
	3,00 „	6 900	89	6	2,5	1,5	—	—	+ 2,0
	6,30 „	29 500	93	4	0	2,73	—	0	0,1
22. VII. 10,30 Uhr 10 ccm subcut.	11,00 „	25 600	85	10	1,5	4	—	—	—
	3,30 „	26 600	82	10	1	6,5	—	—	—
23. VII. 11,00 Uhr 10 ccm subcut.	10,00 „	29 700	86	8	1	4	—	—	—
	6,00 „	25 000	88	7	1,5	4	—	—	—
24. VII. 10,00 Uhr 8 ccm subcut.		—	—	—	—	—	—	—	—
25. VII. 10,00 Uhr 10 ccm subcut.	12,00 „	22 500	87	8,5	1,5	2,5	—		—
	5,30 „	23 000	88	8	1	3	Hgl. 75	—	—
26. VII.	9,30 „	22 400	85	8	5	2	—	—	—
27. VII.	10,30 „	18 600	83	8	3	4	—	10/400	—
29. VII.	11,00 „	21 500	80	12	2	6	—	einige	—
1. VIII.	10,00 „	9 500	73	14	6	6	Hgl. 70		—
	6,00 „	11 600	—	—	—	—	—	—	—
3. VIII.	6,00 „	10 400	—	—	—	—	Hgl. 75	—	—

26. VII. Keine weitere Injektion.
29. VII. Neuer, ziemlich grosser Abscess am rechten Schulterblatt, nicht schmerzhaft. Incision: ganz dünner Eiter, kein Febris.
31. VII. Alle Wunden heilen vorzüglich.

c) Staphylokokkentoxine.

Von den Versuchen mit Staphylokokkenendotoxinen ist der erste nicht eindeutig verwerthbar. Der Hund bekam am 2. Tag post inject. eine starke Entzündung an der Operationswunde, die nicht ohne Einfluss auf das Leukocytenverhalten blieb. Immerhin ist wichtig, dass nach beiden Injectionen nur eine sehr geringe Leukopenie eintrat. Sofort nach der Injection hatte Hund XXV reichlich Normoblasten und Megaloblasten von theils polychromatophilem Charakter. Im Blute fanden sich ferner Metamyelocyten und Myelocyten, daneben etwas vermehrte Uebergangsformen. Der Hämoglobingehalt war 65. Das Thier ging während einer neuen Injection von Typhustoxin zu Grunde.

Hund XVIII, der 4 ccm intravenös erhielt, liess die Wirkung des Staphylokokkentoxins besser verfolgen: ganz unbedeutende Leukocytenabnahme nach der Injection, 3 Stunden post inject. bereits eine ausserordentlich hohe Leukocytose von 54 800. Die Leukocytose blieb an diesem Tage noch in derselben Höhe bestehen, im Laufe des nächsten Tages nahm sie sehr stark, bis auf 16 500 ab. Die Leukocytose setzte sich fast nur aus Neutrophilen zusammen, die Lymphocyten waren correspondirend absolut bedeutend vermindert. Am 2. Tag erholten sich die Lymphocyten wieder. Man ist versucht, ein bestimmtes



Gleichgewichtsverhältniss zwischen Lymphocyten und Neutrophilen anzunehmen; steigen die Neutrophilen über eine bestimmte Höhe, dann leiden die Lymphocyten, steigen die Lymphocyten, dann fallen die Neutrophilen. Dass das Staphylokokkentoxin erst allmählich funktionshemmend auf den lymphatischen Apparat wirkt, während das Knochenmark sich sofort von dem erlittenen Shock wieder erholt, wäre eine Erklärung. Die Eosinophilen sind während der hohen Leukocytose verschwunden, sonst nur vereinzelt vorhanden. Dagegen nehmen die Uebergangsformen und vornehmlich die Metamyelocyten bei fallender Leukocytose in erheblichem Maasse zu, während sie bei hoher Leukocytose im Blut sich sehr selten zeigen. Das Blutbild macht bei ausgehender Leukocytose einen ausgesprochen jugendlichen Eindruck. Auch die Polynucleäre sind zum grossen Theil noch nicht neutrophil, ein Fünftel derselben zeigt noch Affinität zu basischen Farbstoffen. Merkwürdiger Weise treten keine Normoblasten im Blut auf. Das Staphylokokkentoxin schädigt das Knochenmark offenbar in der von uns angewandten Menge weniger wie Coli- und Typhustoxin. Es tritt fast keine Leukopenie auf; die reizend-chemotactische Wirkung der gewöhnlichen Eitererreger kommt sofort zur Geltung. Das Knochenmark passt sich zwar anfangs den hohen Anforderungen an, muss aber bald zu unfertigen Formen, ja sogar zu Myelocyten greifen.

Aehnlich verlief die Wirkung nach einer intravenösen Injection von 4 ccm Friedländer-Bouillon-Toxin. Keine Leukopenie, reine neutrophile Leukocytose, 2 Stunden nach der Injection bei schon bestehender Leukocytose reichlich kernhaltige Rothe, die im Lauf des Tages sogar noch zunehmen und am 3. Tag zur Norm zurückkehren. Wie nach Staphylokokkentoxininjection auch hier relativ schnelle Erholung von der zugefügten Schädigung (am 3. Tage).

Staphylokokkeneiweiss.

1. Versuch. Hund XXV. 30. VII. 1910, mittags 1 Uhr Injection von 8 ccm.

	Leukocyten	Polymorphkernige	Lymphocyten	Eosinophile	Grosse Mononucleäre u. Uebergangsformen	Metamyelocyten	Normoblasten	Temperat. °C.
30. VII. mitt. 12,00 Uhr	11 700	74	16	2	1	—	0	—
nachm. 2,45 „	**8 000**	85	12	1	1,5	—	$^{14}/_{300}$	+ 1,7
„ 5,15 „	14 500	**88**	7	1	1	3	$^{4}/_{200}$	+ 1,3
„ 7,30 „	16 900	—	—	—	—	—	—	+ 0,7
31. VII. morg. 10,00 „	21 000	87	7	2	2	2,5	$^{3}/_{200}$	—
abend. 7,00 „	26 500	80	13	1,5	1	5	$^{4}/_{400}$	—
1. VIII. morg. 10,30 „	20 500	75	16	3	2	2,5	$^{5}/_{500}$	—
3. VIII. abend. 7,00 „	18 700	83	12	2	2	3	—	—

30. VII. 2 Uhr 45 Min. deutliche Vermehrung der kernhaltigen Rothen, Myeloblasten und Polychromasie. 5 Uhr 15 Min. bereits wieder Abnahme der kernhaltigen Rothen.

31. VII. Leichte Entzündung der Halswunde.

1. VIII. Reichliche polychromatophile Normocyten, 1 Megaloblast, Hämoglobingehalt 65 pCt., Myelocyten 1 pCt.

3. VIII. Keine Polychromasie und keine Megaloblasten. Wunde gut heilend.



2. Hund XVIII. 4. VIII. 1910, vormittags 11 Uhr 30 Min. 4 ccm Staphylokokkentoxin.

	Gesammt-Leukocyten-zahl	Polymorph-kernige	Lymphocyten	Eosinophile	Grosse Mononucleäre u. Uebergangsformen	Metamyelocyten	Myelocyten
4. VIII. vormitt. 10,00 Uhr	9 900	67	29	1	1—2	3	—
nachm. 12,30 „	8 500	—	—	—	—	—	—
„ 2,30 „	**54 800**	97	2	—	$^1/_2$	—	$^1/_2$
„ 6,00 „	50 500	97,5	2	—	1	—	1
„ 7,00 „	53 200	97	3	—	1	—	1
5. VIII. vormitt. 10,00 „	32 200	87	7	—	2	3	1
nachm. 12,30 „	34 200	84	9	—	1,5	4,5	$^1/_2$
„ 7,00 „	16 500	82	8	1	2	6	2
6. VIII. 6,00 „	19 600	81	14	0	1	3	$^1/_2$

5. VIII. $^1/_5$ junge Polymorphkernige mit mehr oder weniger basophilem Protoplasma.

Friedländer-Pneumokokkenbacillentoxine.

1. Kaninchen XV. 22. III. 11 Uhr Injection.

	Leukocyten	Polymorph-kernige	Lymphocyten	Eosinophile	Metamyelocyten, grosse Mononucleäre u. Uebergangsformen	Mastzellen	Normoblasten	Temperat. °C.
22. III. 11 Uhr	9 500	—	—	—	—	—	—	—
1 „	900	—	—	—	—	—	—	—
2 „	10 000	—	—	—	—	—	—	+ 1,1
4 „	10 000	—	—	—	—	—	—	—
5 „	12 000	—	—	—	—	—	—	+ 0,5
6 „	14 000	—	—	—	—	—	—	—
23. III. 9 „	13 000	70	12	4	8—9	4	—	+ 1,2
11 „	15 000	70	16	2	11	—	—	—
24. III. 6 „	16 000	70	21	1,5	8	0,5	12	normal

22. III. 6 Uhr deutliches Auftreten von kernhaltigen Rothen.

25. III. 9 Uhr kernhaltige Rothe stark vermehrt, theils polychromatophil, einige Myelocyten.

2. Hund II (Schnauz). 23. III. 12 Uhr 30 Min. 4 ccm Friedländer

	Leukocyten	Polymorph-kernige	Lymphocyten	Eosinophile	Metamyelocyten, grosse Mononucleäre u. Uebergangsformen	Mastzellen	Normoblasten	Temperat. °C.
23. III. 11 Uhr	12 500	80	2	3	8	—	—	—
3 „	**28 000**	**90**	3	1	2	—	!	+ 2,5
5 „	23 000	95	1,5	0	6	—	$^8/_{200}$	+ 1
24. III. 11 „	28 000	90	1,5	0	5	—	$^3/_{200}$	—
4 „	30 000	85	10	2	1	—	3	normal
26. III. 12 „	14 500	80	17	$1^2/_3$	2,5	—	einige	—

23. III. 3 Uhr 2 Std. post inj. bereits deutliche Vermehrung der kernhaltigen Rothen, die sich bis abends noch steigern, am nächsten Tage schon abnehmen, am dritten Tage zur Norm zurückkehren.

d) Tuberkelbacillenendotoxine.

Veränderungen der Leukocyten nach Einverleibung von Tuberkelbacillenendotoxin sind in der Literatur verhältnissmässig wenig mitgetheilt. Grawitz und Zappert beobachteten, dass nach Tuberculininjectionen beim Kaninchen Eosinophilie und vorübergehende Mastzellenvermehrung auftrat.

Wir stellten 3 Versuche mit Tuberkelbacillenendotoxin an. Ein nicht vorbehandelter Hund (XXVI) bekam intravenös 0,1 g zerriebene Tuberkelbacillen-Höchst. Die Wirkung war eine ausgesprochene. 2 Stunden post inject. eine starke Leukopenie von 2100, normal 11 700. Nach weiteren 2 Stunden 4300. Nach 6 Stunden war die Leukopenie vorüber und ging in Leukocytose über, die am nächsten Tage ihren Höhepunkt erreichte, dann allmählich abnahm und am 4. Tag zur Norm zurückkehrte. Die Leukopenie erfolgte wie immer zum grossen Theil auf Kosten der Neutrophilen, aber auch auf Kosten der Lymphocyten, die um die Hälfte absolut abgenommen hatten, obwohl ihre Procente stiegen. Die Neutrophilen erholten sich schon während der Leukopenie, die Lymphocyten nahmen noch weiter ab, so dass in dem Stadium, wo die aufsteigende Curve der Leukocytose die normale Anzahl passirte, die Neutrophilen ihren höchsten Werth, 97 pCt., die Lymphocyten ihren tiefsten, 1,5 pCt., inne hatten. Von hier aus nahmen die Neutrophilen langsam ab, die Lymphocyten langsam zu, beide erreichten am vierten Tag annähernd ihre Normalwerthe.

Für eine starke Affection der blutbildenden Apparate spricht auch das Verhalten der Eosinophilen und Uebergangsformen zusammen mit den Metamyelocyten. Während der Hypoleukocytose deutliche absolute Abnahme, die sich bis zur beginnenden Leukocytose steigert. Von dem Höhepunkt der Leukocytose starke Zunahme beider Leukocytenformen, die Eosinophilen bleiben zuerst noch etwas im Hintertreffen. Am 4. Tage erreichen die Uebergangsformen (incl. Metamyelocyten) die erstaunliche Höhe von 20 pCt. bei normaler Leukocytenmenge, die Eosinophilen 5,5 pCt., am 4. Tag post inject. sogar 8 pCt. Die Vermehrung trifft ausschliesslich die Metamyelocyten, während die grossen Mononucleären und eigentlichen Uebergangsformen anfänglich bis zum Höhepunkt der Leukocytose vermindert sind und dann normale Werthe aufweisen. Das Protoplasma der Polynucleären hat auch zum grossen Theil vom 3. Tag an einen basophilen Charakter. Es besteht also ein sehr starker Reizzustand des Knochenmarks, das, um die normale Leukocytenanzahl im Blute zu erhalten, nach der gesetzten Läsion und dadurch nöthigen Ueberproduction zu unreifen Formen greifen muss. Warum die Eosinophilen in so reichlicher Menge im Blute erscheinen, ist freilich dadurch nicht erklärt. Auch das Gleichgewicht des erythropoetischen Apparates ist gestört, es treten am Tage der Injection reichlich Normoblasten und einige Myeloblasten auf. Die hier beschriebenen Veränderungen des Blutbildes in Folge Tuberkelbacillenendotoxin-Wirkung sind so markante, dass sie genau so gut auch durch eine entsprechende Dosis Typhustoxin erzeugt sein könnten. Nur die Leukopenie ist im Vergleich zur Wirkung des Typhustoxins etwas kurzdauernd.

Die folgenden zwei Tuberkelbacillenversuche wurden an demselben Hunde angestellt. Beim ersten Versuch bekam der Hund (XIX) 0,01 g frische getrocknete Tuberkelbacillen. Ausser einer ganz beträchtlichen Leukocytose, die 5 Stunden post inject. einsetzend, am nächsten Tage noch anhielt und am 4. Tage wieder abgeklungen war, ist noch die Zunahme der Uebergangsformen, besonders der Metamyelocyten gegen



den Anfangswerth bemerkbar. Die zweite Injection geschah 7 Tage darnach mit 0,1 g zerriebener Tuberkelbacillen und ergab ungefähr dasselbe wie Versuch mit Hund XXVI. Nach kurz dauernder geringer Leukopenie trat eine Leukocytose auf, die am 4. Tag post inj. verschwunden war. Während der Leukocytose bestand anfangs absolute Verminderung der Lymphocyten, die sich schon am 3. Tag erholten. Die Metamyelocyten, weniger die Uebergangsformen, ebenso die Eosinophilen erreichen bei ausgehender Hyperleukocytose hohe Werthe, während sie vorher, von dem Augenblick der Injection an, spärlich vorhanden waren. Am 4. Tag erreichten die Uebergangsformen 13 pCt., davon 9 pCt. Metamyelocyten, die Eosinophilen 7 pCt. bei normaler Leukocytenanzahl. Diese hohen Werthe gingen in den nächsten Tagen wieder zurück.

Wie bei dem anderen Versuch mit zerriebenen Tuberkelbacillen (Hund XXVI) traten auch hier bald nach der Injection reichlich kernhaltige Rote auf, die im Lauf des Tages noch ziemlich reichlich nachweisbar waren und in den nächsten Tagen verschwanden. Vor der Injection, sei ausdrücklich bemerkt, führte der Hund keine Erythroblasten in seinem Blute.

Versuche mit Tuberkelbacillen-Endotoxin.

2. Hund XIX.

a) 6. VIII. 12 Uhr 30 Min. Injection von Tuberkelbacillen-Endotoxinlösung (0,01 g frische zwischen Fliesspapier getrocknete Tuberkelbacillen mit specifischem Serum und Complement behandelt).

	Leukocyten	Polymorphkernige	Lymphocyten	Eosinophile	Uebergangsformen	Metamyelocyten	Normoblasten
6. VIII. 12,00 Uhr	12 300	65	22	6	2	5	—
3,00 „	10 200	**90**	6	0,5	1 [1 pCt.]	1,5	—
5,30 „	**31 500**	94	3	—	2,0	1	1
7. VIII. 10,00 „	**31 500**	—	—	—	—	—	—
5,00 „	27 000	87	6	4	1	2	1
7,00 „	26 000	—	—	—	—	—	—
8. VIII. 4,00 „	16 000	—	—	—	—	—	—
12. VIII. 11,00 „	11 200	79	7	4,5	2	7	—

b) 13. VIII. 12 Uhr 15 Min. Injection von 0,1 g zerriebener Tuberkelbacillen (Höchst).

	Leukocyten	Polymorphkernige	Lymphocyten	Eosinophile	Uebergangsformen	Metamyelocyten	Normoblasten
13. VIII. 10,00 Uhr	14 000	79	9	5	1	5	—
1,00 „	8 200	—	—	—	—	—	—
3,00 „	7 900	81	14	2	2,5	0,5	8/200
5,00 „	15 000	92	4,5	—	2,5	1	8/300
6,30 „	**21 500**	**93**	2,5	**0,5**	**3**	1,5	4/300
14. VIII. 10,00 „	15 000	86	6	2	1,5	3,5	2
15. VIII. 11,00 „	13 700	69	15	**5**	3	**8**	—
16. VIII. 11,00 „	10 900	70	10	7	4	9	—
17. VIII. 10,00 „	11 800	77	9	4	2,5	8	—
19. VIII. 12,00 „	8 200	74	19	1,5	0,5	5	—
20. VIII. 10,00 „	7 800	72	18	3	1,5	6	—
6,30 „	9 500	76	17	2	0,5	4	Hgl. **75**
21. VIII. 10,30 „	8 800	—	—	—	—	—	—



a) 6. VIII. 3 Uhr viele jugendliche Formen von Polynucleären.

b) 13. VIII. 1 Uhr deutliches Auftreten von Normoblasten, vor der Injection keine zu sehen. Lymphocyten steigen auch etwas. 3 Uhr kernhaltige Rothe noch etwas vermehrt, theils rein polychromatophil. 5 Uhr Eosinophile verschwunden, Normoblasten gleich zahlreich, Lymphocyten kurz, Zunahme der Polymorphkernigen. 6 Uhr einige Myelocyten, Normoblasten im Abnehmen.

14. VIII. Besserung, aber deutlicher Reizzustand, Uebergangsformen 1,5, der noch deutlicher am nächsten Tage wird.

16. VIII. Starke Basophilie der Polymorphkernigen.

20. VIII. Blutbild ziemlich normal.

Trotz der vielen Injectionen hat sich der Hund in einem leidlichen Zustand erhalten. Hämoglobingehalt 75.

1. Hund XXVI (Pinscher).

18. VIII. 10 Uhr 30 Min. Injection von Tuberkelbacillenendotoxin (0,1 g zerriebene Tuberkelbacillen Höchst mit specifischem Serum und Complement versetzt).

	Leukocyten	Polymorphkernige	Lymphocyten	Eosinophile	Uebergangsformen	Metamyelocyten	Normoblasten
18. VIII. 10,15 Uhr	11 700	71	18	3,5	0,5	5,5	—
12,30 „	**2 100**	—	**55** pCt.	—	—	—	—
2,15 „	4 300	70	26	2,5	0	1,5	$^{6}/_{100}$ 1 M.
5,30 „	11 900	**97**	**1,5**	1	0	1	$^{6}/_{200}$ 1 M.
6,45 „	19 500	96	2	0,5	1	1	$^{3}/_{300}$
19. VIII. 10,30 „	**32 500**	91	4	1	0,5	**3**	—
5,00 „	27 800	87	7,5	0,5	**1,5**	**4,5**	—
6,30 „	26 500	85	9	1	1	3	—
20. VIII. 10,00 „	17 500	77	8,5	2,5—3	**3**	**9**	—
4,00 „	15 000	66	16	5,5	2	9	—
21. VIII. 10,30 „	22 200	59	17	**5,5**	1,5	**17—18**	—
22. VIII. 10,00 „	10 500	64	21	3,5	**2**	**10,3**	—
23. VIII. 10,00 „	12 500	65	20	**8 !**	1,5	5	—

18. VIII. 12 Uhr 30 Min. Deutliche Vermehrung der Normoblasten. 2 Uhr 15 Min. Kernhaltige Rothe, die noch etwas vermehrt auftreten, theilweise polychromatophil. 5 Uhr 30 Min. Kernhaltige Rothe gleich zahlreich, 1 Megaloblast. 6 Uhr 45 Min. Etwas weniger kernhaltige Rothe.

20. VIII. 10 Uhr. Starke Basophilie, deutlicher Reizzustand des Knochenmarks.

21. VIII. 10 Uhr 36 Min. Basophilie der Polynucleären noch stärker.

22. VIII. Etwas Besserung. Viele Türk'sche Reizungsformen.

23. VIII. Auffallende Vermehrung der Eosinophilen, viele Türk'sche Reizungsformen und grosse Lymphocytenformen.

Schlusszusammenfassung.

I. Intravenöse Injectionen von genuinem Eiweiss, Peptonen, bakteriellem Eiweiss erzeugen beim Hunde eine sofort eintretende Leukopenie, deren Intensität nicht nur von der Menge der eingespritzten Dosis, sondern auch vom Material abhängig ist.

Eiweiss ruft erst bei einem anaphylaktischen Thiere, also nach der zweiten und dritten Injection eine starke, viele Stunden dauernde Leukopenie hervor, Peptone verursachen eine solche schon nach der ersten Injection. Unter den bakteriellen Toxinen erzeugt die stärkste und längste Leukopenie das Typhustoxin, ihm fast gleich kommt in dieser Wirkung das Toxin der zerriebenen Tuberkelbacillen Höchst, dann folgt das Colitoxin, zuletzt das Sta-





phylokokkentoxin. Nach Wiederholung der Injection wird die Leukopenie an Intensität und Dauer geringer.

Die Ursache der Leukopenie ist in einer functionshemmenden Wirkung der Injection auf das Knochenmark zu suchen.

II. Ist die eingespritzte Menge zu gross, so geht das Thier zumeist im Stadium der Leukopenie zu Grunde.

III. Dem Stadium der Leukopenie folgt immer ein Stadium der Leukocytose, das nach 4—6 Tagen zur Norm zurückgekehrt ist.

Nach erstmaliger Injection entspricht einer tiefen Leukopenie eine hohe Leukocytose. Nach mehrmaliger Injection von Peptonen und bakteriellen Proteinen nimmt die Leukopenie ab, die Leukocytose zu. Ist der Hund nach Eiereiweissinjektionen anaphylaktisch, so ist für diesen Zustand eine tiefe Leukopenie typisch, die Leukocytose erreicht keine hohen Werthe.

Typhus- und Staphylokokkentoxin verursachen die höchsten Leukocytosen. Durch Staphylokokkentoxin verursachte Blutveränderungen gehen auffallend schnell zurück.

IV. Das Verhalten der Leukocyten ist bedingt durch verschiedene Wirkung und Menge der applicirten Substanz, einmal functionshemmend auf das Knochenmark, die Folge davon ist Leukopenie; das andere Mal reizend (chemotaktisch) auf das Knochenmark, die Folge ist Leukocytose.

Dementsprechend ist das Verhalten der einzelnen Blutzellen: Die Leukopenie erfolgt fast ausschliesslich auf Kosten der myeloiden Zellen, also der Neutrophilen, grossen Mononucleären und Uebergangsformen. Die Leukocytose setzt sich fast nur aus polymorphkernigen Leukocyten zusammen. Bei ausgehender Leukocytose sind die jugendlichen myeloiden Zellen stark vermehrt, darunter besonders die Metamyelocyten, selten auch die grossen Mononuclearen und Uebergangsformen, die wir übereinstimmend mit Pappenheim als fertige Formen anzusehen geneigt sind. Meistens erreichen auch die Eosinophilen bei zurückgehender Leukocytose hohe Werthe.

V. Der lymphatische Apparat verhält sich im Ganzen und Grossen mehr passiv, nur in der Periode, wo die Leukopenie in Leukocytose übergeht, und auf der Höhe der Leukocytose sind die Lymphocyten absolut vermindert. Die Proteine wirken demnach auch lähmend auf den lymphatischen Apparat, wenn auch viel geringer und später als auf das Knochenmark.

VI. Die Peptone und bakteriellen Proteine (nicht die Eierweisslösungen) rufen eine Functionsstörung des erythropoetischen Systems hervor, die sich in dem Auftreten von Normoblasten, Megaloblasten, polychromatophilen Rothen schon in den ersten Tagen nach der Injection kund giebt. Wir betrachten das Auftreten von kernhaltigen Rothen und Megaloblasten im Blutbild als Zeichen der reparatorischen Thätigkeit des erythroblastischen Systems im Gegensatz zu manchen

Autoren, z. B. Nägeli, die aus dem Erscheinen von Megaloblasten auf eine Insufficienz des Knochenmarks schliessen.

VII. Einen principiellen Unterschied in der Wirkung der intravenös injicirten Peptone und bakteriellen Eiweissstoffe auf das Blut der Versuchsthiere können wir nicht erkennen.

VIII. Seidenpepton verursacht keinerlei Blutveränderungen.

Anhang.

Secundäre Anämie beim Hunde mit zahlreichen Megaloblasten.

Dem Schlusse unserer Arbeit möchten wir noch den Blutbefund eines Hundes hinzufügen, der manches Interessante bot. Leukämische Blutbilder beim Hunde zu erzeugen, gelang uns nicht, trotz ausgedehnter subcutaner und intravenöser Injectionen mit Coliendotoxin. Lüdke (17) berichtet, dass er jungen Hunden, die er durch Pyrodindosen anämisch machte, in der Reconvalescenz kleine Dosen virulenter Streptokokken und Staphylokokken injicirte. Dadurch glückte es ihm, bei zahlreichen Misserfolgen, 4 mal leukämische Blutbilder zu bekommen. 50—80000 Leukocyten, 15 pCt. Myelocyten, Normoblasten und Megaloblasten. Mehr zufällig fanden wir bei Hund XIII anlässlich der Voruntersuchung seines Blutes vor einer Injection einen **schweren anämischen Zustand.** Das Blut war hell rosaroth, floss fast unstillbar aus einer kleinen Incisionswunde; die Erythrocyten waren über die Hälfte vermindert, nahmen bis zum Tode immer mehr ab, die Leukocyten sehr stark vermehrt, nahmen aber auch etwas ab. Die Lymphocyten waren ziemlich normal. Die Uebergangsformen, reichlich vermehrt, nahmen weiterhin auch etwas ab. Vor allem aber zeigte der Blutausstrich eine enorme Menge von Erythroblasten; Normoblasten, sehr viele Megaloblasten, Megalocyten, alle zum Theil rein basophil. Die Erythrocyten waren durch Poikilocytose stark entstellt. Die kernhaltigen Rothen traten in den nächsten Tagen etwas weniger zahlreich auf. Sonst blieb das Blut bis zum Tode ziemlich gleich.

Hund XIII.

8 Tage gehungert.

	Erythrocyten	Leukocyten	Hämoglobin	Polymorphkernige	Lymphocyten	Eosinophile	Uebergangsformen	K. R.
25. VI.	2 240 000	75 000	35	—	—	—	—	massenhaft
26. VI.	—	76 500	35	—	—	—	—	vermehrt
27. VI.	—	80 000	29	86	4	1—2	16	—
28. VI.	1 764 000	81 200	30	87	5	1	7,5	—
29. VI.	1 732 000	48 000	28	87	2,5	1	9	—
30. VI.	1 048 000	63 800	25	—	—	—	—	—
3. VII.	1 510 000	41 900	21	—	—	—	—	—



25. VI. Das aus einer Ohrvene entnommene Blut ist hellroth, dünn, gerinnt ausserordentlich schlecht. Im Blutausstrich: Sehr viele kernhaltige Rothe, darunter viele Megaloblasten, starke Polychromasie. Unter den Leukocyten keine pathologischen Formen. Urin: Dunkelbraun, enthält massenhaft Blut.

26. VI. Kernhaltige Rothe noch bedeutend vermehrt, in jedem Gesichtsfeld mindestens 2. Poikilocytose.

27. VI. Blut gleich, Polychromasie, Poikilocytose noch etwas stärker.

28. VI. Urin hell, etwas Besserung.

29. VI. Färbeindex 0,96, gestern und heute gehungert, vorher nicht.

30. VI. Weniger Megaloblasten.

3. VII. Kernhaltige Rothe etwas weniger.

Sektionsbefund: Eitrige Pyelonephritis, multiple Nierenabscesse, eitrige Urethritis, Cystitis. Leber, Milz o. B.

Knochenmark: Kernhaltige Rothe sehr stark vermehrt, meistens Megaloblasten, myeloblastischer Typus.

Als Ursache kam eine starke Hämaturie in Betracht. Der Urin war braunroth, führte einen Satz von rothen Blutkörperchen mit sich. Befördernd war wohl auch das 8tägige Hungern, das der Hund hinter sich hatte.

Bei der Section fand sich eine eitrige Pyelonephritis mit multiplen Nierenabscessen, die zu erschöpfenden Blutverlusten führten. Die enorme Leukocytose war durch die Eiterung bedingt. Das Knochenmark zeigte eine starke Vermehrung von Erythroblasten, vor allem von Megaloblasten. Reife Leukocyten und Eosinophile waren sehr selten zu sehen, fast nur Myeloblasten und Uebergangsformen. Es handelte sich also nach diesen Befunden um eine sehr schwere secundäre Anämie mit stark ausgeprägten Regenerationserscheinungen des Knochenmarks, und zwar des myeloiden wie des erythroblastischen Systems.

Literatur.

1) Schlesinger, Die Leukocytose bei experimentellen Infectionen. Zeitschr. f. Hygiene u. Infectionskrankh. Bd. 35. 1900.
2) Studer, Ueber das Verhalten der weissen Blutzellen unter Einwirkung von Typhus- und Colitoxin. Inaug.-Diss. Zürich. 1903.
3) Tallqvist und Willebrandt. Skandinav. Arch. f. Physiol. Bd. 10. 1899.
4) Schlecht, Ueber die Einwirkung von Seruminjectionen auf die Eosinophilie und Mastzellen des Menschen und Thieres. Arch. f. klin. Med. 1910. Bd. 98. S. 308.
5) F. Hamburger und Reuss, Folgen parenteraler Injection von verschiedenen genuinen Eiweisskörpern. Wiener klin. Wochenschr. 1904. S. 859.
6) Goldscheider und Jakob, Variationen der Leukocytose. Zeitschr. f. klin. Med. 1894. Bd. 35.
7) Dungern, Intravenöse Collargolinjectionen. Arch. f. klin. Med. 1907. Bd. 91. S. 428.
8) Nägeli, Lehrbuch der Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Leipzig. 1908.
9) Türk, Verhalten des Blutes bei acuten Infectionskrankheiten. 1899.
10) Bohland, Ueber chemotaktische Wirkung der Toxine des Bacterium typhi und Coli commune auf die Leukocyten. Centralbl. f. innere Med. 1899.
11) Kurt Ziegler und Heinrich Schlecht, Untersuchungen über die leukocytotischen Blutveränderungen bei Infectionskrankheiten und deren physiologische Bedeutung. Arch. f. klin. Med. 1908. Bd. 92. S. 564.
12) Lange, Ueber das Verhalten der Leukocyten nach Injection von Bakterienextrakten. Arch. f. klin. Med. Bd. 94.



13) Gottstein-Matthes. Verhandlungen des Congresses für innere Medicin. Wiesbaden. 1907.
14) Jacob, Allgemeininfection mit Bacterium coli commune beim Menschen. Arch. f. klin. Med. 1909. Bd. 97.
15) Schwenkenbecher und Siegel, Ueber die Vertheilung der Leukocyten in der Blutbahn. Arch. f. klin. Med. 1908. Bd. 92.
16) Georg Schulz, Experimentelle Untersuchung über das Vorkommen und diagnostische Bedeutung der Leukocytose. Arch. f. klin. Med. 1893. Bd. 51.
17) Lüdke, Ueber die experimentelle Erzeugung leukämieähnlicher Blutbilder. Arch. f. klin. Med. 1910. Bd. 100. S. 552.
18) Stäubli, Ueber Eosinophilie. Sammlung klin. Vortr. Leipzig. 1909.
19) Biedl und Kraus, Experimentelle Studien über Anaphylaxie. Wiener klin. Wochenschr. 1909. No. 11.
20) Hugo Weiss und Tsuru, Ueber den Einfluss des anaphylaktischen Shocks auf das Blut. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exper. Ther. Jena 1910. S. 516.
21) A. Pappenheim, Atlas der menschlichen Blutzellen. I. Lief. 1905.
22) Grawitz, Klinische Pathologie des Blutes. Leipzig. 1906.
23) Busch und van Bergen. Med. Research. Nov. 1902.
24) Metschnikoff, Die Immunität bei Infectionskrankheiten. Uebersetzt von Meyer. 1902.
25) H. Schlecht, Ueber experimentelle Eosinophilie nach parenteraler Zufuhr artfremden Eiweisses und über die Beziehungen der Eosinophilie zur Anaphylaxie. Habilitationsschrift. 1912.



XXVIII.

Aus dem Laboratorium der medicinischen Klinik und dem hygienisch-bakteriologischen Institut der Universität Erlangen.

Eiweissumatz und Ueberempfindlichkeit.

II. Mittheilung:

Ueber die Beeinflussung der Körpertemperatur durch parenterale Einverleibung von Proteinsubstanzen verschiedener Herkunft[1]).

Von

A. Schittenhelm, W. Weichardt und **F. Hartmann.**

(Hierzu Tafel XVII—XX.)

Eine grosse Anzahl von Forschern hat sich mit der Eigenschaft der verschiedensten Eiweisskörper, parenteral einverleibt, Temperaturerhöhung hervorzurufen, beschäftigt. Naturgemäss gaben die Infectionskrankheiten, bei denen die Temperaturerhöhung in dem Vordergrund des Symptomencomplexes steht, den Anstoss, die Temperatursteigerung der Bakterien zunächst in den Bereich der Untersuchungen zu ziehen.

Nachdem es gelungen war, mit Reinculturen von Bakteriensubstanzen leicht grössere Mengen von Proteinen bestimmter Bakterien zu gewinnen, nahmen die Forschungen einen präciseren Charakter an. Es sind hier vor allem die Untersuchungen von Gamaléia (1) zu erwähnen, der nicht nur die Abhängigkeit der Temperaturerhöhung von der parenteralen Einverleibung der Bakterienproteine, sondern auch bereits einen Parallelismus zwischen dem mit diesen erzeugten Fieber und der Verdauung (Digestion) der Bakterienproteine constatiren konnte. Bald darauf fanden Charrin und Ruffer (2 u. 3), dass auch erhitzte (110°), abgetödtete Bakterienculturen Temperaturerhöhung veranlassen; sie constatirten zudem, dass auch Proteine nicht bakterieller Herkunft (Bouillon und Organextracte), Thieren parenteral einverleibt, Fieber verursachen, indem sie auf gleichsinnige Versuche von Roux und Lépine (4) hinwiesen. Daraus schlossen Charrin und Ruffer, dass das Fieber keineswegs in Abhängigkeit vom Wachsthum der Mikroben sein müsse.

1) Die Arbeit, deren Versuche im Laufe des Jahres 1910 angestellt wurden, ist Ende 1910 geschrieben, weshalb die später erschienenen Arbeiten nicht berücksichtigt sind. Die Veröffentlichung hat sich aus äusseren Gründen hingezogen. Ein kurzer Ueberblick über die Resultate findet sich schon in den Publicationen von Schittenhelm und Weichardt, Münchener med. Wochenschr., 1910 u. 1911, sowie Centralbl. f. Stoffw., 1910 u. 1911.



In Deutschland war es vor allen Dingen H. Buchner (5), der die bakteriellen Proteine nach den verschiedensten Richtungen hin erforschte und besonders auch auf ihre temperaturerhöhenden Eigenschaften hinwies und der ferner die wichtige Thatsache fand, dass bereits einmal injicirte Thiere sich anders verhalten wie unvorbehandelte. Buchner formulirte diese, jetzt als Ueberempfindlichkeit von so vielen Autoren beschriebene, mit eigenen Theorien und Namen belegte und mit Emphase als geistiges Eigenthum angesprochene Erscheinung ausserordentlich klar und wir finden seine Ansicht hierüber speciell in Betreff der Tuberculose ausführlich in folgenden Sätzen (6):

„Wenn bei einem tuberculös inficirten Thiere die neuerliche Infection mit Tuberkelbacillen anders wirkt wie bei einem gesunden, dann müssen sich die Gewebe des ersteren in einem anderen Zustand befinden. Wir können diesen Zustand einstweilen, um einen Ausdruck zu haben, als „latente Reizung" bezeichnen, bedingt durch die im Körper vorhandenen Tuberkelbacillen. Von letzteren wird immer ein Theil, der zufällig in ungünstigere Lebensbedingungen geräth, in krankhafte Degeneration gerathen und schliesslich zu Grunde gehen, und dabei werden die Proteinstoffe des Innern herauskommen und in Wirksamkeit treten. Die hierdurch bedingte „latente Reizung" ist ihrem Wesen nach dann nicht ein passiver Zustand, sondern sie ist der Ausdruck der Reaction, der formativen und nutritiven Reizung der Gewebselemente (Riesenzellenbildung), wodurch sich letztere, wenn auch vergeblich, des Infectionserregers zu entledigen trachten. Gelangt nun in dieses „latent gereizte" Gewebe eine injicirte Reincultur von Tuberkelbacillen, so wird ein grosser Theil der letzteren unter dem Einfluss des Reactionszustandes sofort zu Grunde gehen müssen; es gelangen Proteinstoffe der Bacillen zur Ausscheidung und die Folge ist eine vermehrte Reizung an Ort und Stelle. Der neue Reiz addirt sich zu dem „latenten Reiz" und die Folge ist übermässige Reizung . . .". Als besonders wichtiger Befund Buchner's sei hier noch angeführt, dass auch die Proteine anderer Bakterienarten im Stande sind, bei mit einer bestimmten Bakterienspecies vorbehandelten Thieren vermehrte Temperaturerhöhung hervorzurufen.

Auf diesen Befunden fussen die späteren Untersuchungen von Krehl und Matthes (7, 8, 9). Ersterer constatirte, dass nach Injection von Eiweiss der verschiedensten Herkunft und deren Abkömmlingen (Albumosen, Peptonen etc.) Fieber entsteht. Er constatirte ferner, dass bei wiederholten Injectionen höheres Fieber zu Stande kommt. Matthes injicirte die gleichfalls fiebererzeugenden Albumosen; dabei fand er, dass bei einige Male wiederholten Einspritzungen gleicher Mengen die Fiebersteigerung geringer ausfiel und dass nur auf eine Steigerung der Dosis Fieber hervorgerufen werden konnte. Analog dem Buchner'schen Befund constatirten diese Autoren, dass unter dem Einfluss der Bakterien stehende Thiere (z. B. tuberculöse Thiere) auch nach Injection von Albumosen mit Temperatursteigerung reagirten; wenn auch hier die Dosen viel grösser gewählt werden mussten wie bei Tuberculin, ist doch dieser Parallelismus bemerkenswerth.

Um zunächst ein ausgedehntes Thatsachenmaterial zu sammeln, injicirten wir den verschiedensten Thieren eine grosse Reihe von Proteinen sowohl bakterieller als nicht bakterieller Herkunft, einmal und zu wiederholten Malen, subcutan und intravenös und bestimmten genau den Einfluss auf den Temperaturverlauf.

Technik bei den Untersuchungen.

Zu den Versuchen verwandten wir Kaninchen und Hunde. Die Thiere wurden stets vorhergemessen und zwar stellten wir in den meisten Fällen die Temperatur bereits



an 1 bis mehreren Tagen vor der Injection fest, in anderen massen wir die Temperatur wenigstens mehrere Stunden vor derselben. Die Temperaturmessungen geschahen stets anal. Dabei wurde die Messung immer sorgfältig so lange fortgesetzt, bis jede weitere Aenderung der Temperatur auszuschliessen war. Die Injectionen wurden in einzelnen Fällen subcutan, in den allermeisten intravenös ausgeführt. Wir wählten die intravenöse Injection aus verschiedenen Gründen. Einmal ist dadurch garantirt, dass die injicirte Menge in ihrer Gesammtheit sofort zur Wirkung kommt und somit einwandsfreie Vergleiche zwischen den Wirkungen der einzelnen injicirten Substanzen zu ziehen sind. Es wird dadurch der Nachtheil der subcutanen Methode ausgeschaltet, dass die Resorption eine ungleichmässige und für den einzelnen Fall unübersehbare ist. Sodann vermeidet man durch die intravenöse Injection die Gefahr einer localen Eiterung.

Die intravenöse Injection geschah womöglich in eine Ohrvene. Beim Hunde ist diese Application in vielen Fällen, namentlich bei langohrigen Thieren, wie Dachshunden etc., so gut wie bei Kaninchen möglich. Bei öfter wiederholten Injectionen aber mussten wir doch zu einem anderen Modus greifen und wir wählten zu diesem Behufe in der Regel die Venen der unteren Extremitäten und zwar der Oberschenkelgegend. Es empfiehlt sich, gerade diese Venen zu nehmen, weil das Thier durch ständiges Belecken etc. die Wunde reinhält und die Heilung ohne irgend welche Eiterung und Entzündung glatt zu Stande kommt. Nimmt man Halsvenen, dann erhält man recht oft locale Erscheinungen, welche wiederum das Bild verschleiern können.

Bei der Beurtheilung der gemessenen Temperaturen betreffs Erhöhung und Erniedrigung kann man absolute und relative Werthe unterscheiden, je nachdem man die Berechnung der Differenz von der gerade vor der Injection gemessenen Temperatur aus durchführt oder aber bei Temperaturerhöhung von dem höchsten, bei Temperaturerniedrigung von dem niedrigsten, in der normalen Vorperiode erhaltenen Temperatur-Niveau ausgeht. Um eine Uebersicht nach beiden Richtungen durchzuführen, haben wir den absoluten Zahlen die relativen Werthe, soweit durchführbar, in Klammern beigesetzt.

A. Thierisches Eiweiss und seine Abbauproducte.

I. Eiereiweiss.

Wir benutzten zu unseren Versuchen stets eine Lösung von frischem Eiereiweiss und physiologischer Kochsalzlösung zu gleichen Theilen, welche durch Mullgaze filtrirt wurde. Wir verzichteten darauf, getrocknete Präparate wie das Ovalbuminum siccum zu nehmen, indem bei denselben in Folge der unbekannten Herstellung eine Verunreinigung durch Bakterien nie auszuschliessen ist. Im Beginne injicirten wir einmal subcutan eine Lösung von Ovalbumin bei einem Hunde und bekamen darnach eine intensive Abscedirung, die mit hohem Fieber einherging. Bei Verwendung von frischem Eiereiweiss haben wir einen derartigen Zwischenfall nie gesehen.

Bei der Beurtheilung der Resultate unserer Injectionsversuche müssen wir unterscheiden zwischen erstmaliger und wiederholter Injection.

Die erstmalige Injection gab bei Kaninchen, wenn überhaupt, dann nur ausserordentlich geringe Temperaturänderung; auch bei Hunden tritt, so lange man kleinere Mengen injicirt, nur sehr geringe Reaction ein, die sich erst intensiver gestaltet, wenn grössere Dosen applicirt



werden. Am besten übersicht man die Resultate aus folgender Zusammenstellung:

			Temp.-Diff.
Kaninchen I	intravenös injicirt	2,0 ccm	+ 0,5° (+ 0,7°)
„ II	„ „	6,0 „	+ 0,2° (+ 0,7°)
„ VII (Hungerthier)	„ „	10,0 „	0°
„ IX	„ „	10,0 „	+ 1,1° (+ 1,6°)
Hund IX	„ „	20,0 „	+ 0,2°
„ X	„ „	30,0 „	— 0,9° (— 1,5°)
„ XV (Stoffwechselthier)	„ „	**20,0** „	**+ 1,7°**
„ XII	„ „	**80,0** „	**+ 3,0°**
„ XXI	„ „	80,0 „	+ 0,5°

In dieser Tabelle haben wir den Hund I weggelassen, weil die erste Injection, die wir bereits in den Bemerkungen über die Versuchstechnik hervorhoben, in Folge der subcutanen Application von offenbar nicht sterilem Ovalbumin eine intensive Eiterung verursachte, welche den wahren Einfluss auf die Temperatur verschleierte. Bemerkenswerth ist, dass wir fast nur Temperaturerhöhung sahen und niemals einen bedeutenderen Temperatursturz, selbst nicht nach den ausserordentlich grossen Mengen von 80 ccm Eiereiweiss.

Auch Krehl hat in seinen Versuchen, bei denen er aber das, wie er selbst bemerkt, wenig einwandsfreie, trockene Eiweisspräparat verwandte, nur geringe Temperatursteigerung nach einmaliger, subcutaner Application bei Kaninchen beobachtet.

Bei Reinjectionen, worauf ja schon Krehl und Matthes zuweilen ein anderes Bild bekamen, indem die Temperatursteigerung eine intensivere wurde, sahen auch wir bei 2 Kaninchen ein höheres Ansteigen der Temperatur, wobei allerdings zu bemerken ist, dass wir auch in der Dosis etwas höher gingen. Ein 3. Kaninchen zeigte bei der subcutanen Injection nur eine ausserordentlich geringe Temperaturbeeinflussung. Bei Kaninchen sahen wir unter unseren wenigen Versuchen bei Verwendung von Eierweiss niemals einen ausgesprochen anaphylaktischen Temperatursturz eintreten. Es sei hierzu folgende Tabelle angefügt:

					Temp.-Diff.
Kan. I.	1. Reinjection	intravenös	7,0 ccm	. .	+ 0,7° (+ 1,1°)
„ I.	2. „	subcutan	15,0 „	. .	+ 0,8°
„ I.	3. „	„	20,0 „	. .	+ 1,3°
„ II.	1. „	intravenös	15,0 „	. .	+ 0,5° (+ 1,2°)
„ II.	2. „	subcutan	20,0 „	. .	+ 0,8° (+ 1,2°)
„ IX.	2. „	„	30,0 „	. .	+ 0,6°

Sicher ist die Art der Behandlung des Thieres abgesehen von dessen Individualität sehr ausschlaggebend dafür, ob sich eine Ueberempfindlichkeit oder eine Toleranz, ja sogar eine Immunität gegen gewisse Componenten der parenteral entstehenden Eiweissgifte ausbildet. Wir haben in unseren Hundeversuchen Beispiele für das verschiedene

Verhalten des Organismus, je nachdem er anfangs mit kleinen, dann steigenden Dosen von Eiweiss behandelt wird, oder zunächst mit einer kleinen und nach einem gewissen Zeitraum mit einer verhältnissmässig grossen.

Im ersteren Falle werden die parenteral verdauenden Antikörper allmählich so gebildet, dass sie in genügender Menge in die Körpersäfte abgestossen und damit die schädliche Wirkung des injicirten Proteins resp. seiner Abbauproducte von den Zellen ferngehalten werden. Dafür ist ein schönes Beispiel der Hund I, bei dem es niemals zum Temperatursturz kam, vielmehr selbst bei Injection von grossen Dosen schliesslich nur eine geringe Erhöhung sich einstellte.

						Temp.-Diff.
Hund I.	1.	Reinjection	intravenös	1,0	ccm . .	+ 0,6°
„ I.	2.	„	„	1,0	„ . .	+ 0,7°
„ I.	3.	„	„	2,0	„ . .	+ 0,7°
„ I.	4.	„	„	3,0	„ . .	+ 0,8°
„ I.	5.	„	„	6,0	„ . .	+ 0,8°
„ I.	6.	„	intraperit.	0,5	„ . .	+ 0,5° (+ 0,8°)
„ I.	7.	„	intravenös	20,0	„ . .	+ 0,7° (+ 1,0°)
„ I.	8.	„	„	30,0	„ . .	+ 0,5° (+ 0,9°)

Im anderen Falle ist die parenterale Verdauung gewissermaassen eine unfertige und ungenügende. Die parenteral verdauenden Antikörper sind in Folge der nur geringen Vorbehandlung noch nicht oder in nicht genügender Menge ins Blut abgestossen, so dass ein jedenfalls nicht ausreichender Verdauungsprocess an den Zellen vor sich geht und zu schweren Schädigungen führt. So erklären sich uns auch die negativen Resultate, die eine Reihe von Untersuchern zu verzeichnen hatte, als sie bei activ anaphylaktischen Thieren im Blute und im Serum anaphylaktisirende Antikörper zu finden hofften. Die grobe Schädigung drückt sich in diesem Falle aus in einem Temperaturabfall, welcher entweder zunehmend ist und bis zum Tode anhält oder aber nach einer mehr oder weniger längeren Dauer in Temperatursteigerung übergeht. Das Stadium des Temperaturabfalles ist immer verknüpft mit allerhand pathologischen Erscheinungen. Wir sehen zuweilen Temperaturabfall um 2—3° und fanden Abstufungen der verschiedensten Art. Zuweilen tritt auch erst bei der 3. Injection die tödtliche Temperatursenkung ein, während bei der 2. Injection sogar jegliche Temperatursenkung fehlen kann. So haben wir z. B. bei Hund X nach einer 2. intravenösen Injection von 15 ccm Eierweiss bei der $^1/_2$ und 2 Stunden nachher vorgenommenen Messung keine Spur einer Temperatursenkung, vielmehr ein sofortiges Absteigen constatirt. Es muss also offenbar keineswegs unbedingt eine Temperatursenkung eintreten. Im Allgemeinen können wir in Uebereinstimmung mit anderen Autoren sagen, dass nach unseren Versuchen der Temperaturabsturz durchaus nicht das alleinige Criterium der Anaphylaxie darstellt. Es kommt vielmehr zweifellos auf die Quantität der gebildeten Eiweissgifte an, die naturgemäss bei activ anaphylaktischen Thieren ganz

verschieden sein kann. Ein zweiter wichtiger Punkt beruht zweifellos in der Vertheilung seiner localen Wirkung.

				Temp.-Diff.
Kan.	IX.	1. Reinjection subcutan	20,0 ccm . .	+ 0,2°
			(vorher Temperaturabfall um	— 0,5°)
Hund	IX.	Reinjection intravenös	20,0 „	Collaps und Exitus.
„	X.	1. Reinjection intravenös	15,0 „ . .	+ 1,5°
„	X.	2. „ „	80,0 „ . .	— 0,2° (— 0,9°) später Exitus
„	XV.	Reinjection intravenös	20,0 „ . .	— 1,8°
			(später Temperaturanstieg um	+ 0,6°)

Versuche.

Kaninchen I. Körpergewicht 2420 g.

18. III. 1910. Intravenöse Injection von 2,0 ccm Eierweisslösung.

Nach 2 Std. Temperaturdifferenz von + 0,5° (+ 0,7°)
„ 4 „ „ „ + 0,4° (+ 0,6°)
„ 6 „ „ „ — 0,1° (+ 0,1°)
„ 8 „ „ „ 0°

Am nächsten Tag normal.

21. III. Intravenöse Injection von 7,0 ccm Eierweisslösung.

Gleich nach der Injection Temperaturdifferenz von 0°
2 Std. „ „ „ „ „ + 0,7° (+ 1,1°)
3½ „ „ „ „ „ „ + 0,5° (+ 0,9°)
5 „ „ „ „ „ „ + 0,8° (+ 1,2°)
6 „ „ „ „ „ „ + 0,4° (+ 0,8°)

Am nächsten Tag etwas unter der Norm.

26. IV. Subcutane Injection von 15,0 ccm Eierweisslösung.

Nach ½ Std. Temperaturdifferenz von — 0,3°
„ 1 „ „ „ + 0,6°
„ 3 „ „ „ + 0,7°
„ 7 „ „ „ + 0,8°

Am nächsten Tag normal.

1. V. Subcutane Injection von 20,0 ccm Eierweisslösung.

Nach 2 Std. Temperaturdifferenz von + 1,3°
„ 4½ „ „ „ + 1,1°
„ 7½ „ „ „ + 1,0°
„ 8½ „ „ „ + 0,2°

Dann normal.

Kaninchen II. Körpergewicht 2320 g.

10. III. 1910. Intravenöse Injection von 6,0 ccm Eierweisslösung.

Nach 2 Std. Temperaturdifferenz von — 0,2° (+ 0,3°)
„ 4 „ „ „ + 0,1° (+ 0,6°)
„ 6 „ „ „ + 0,2° (+ 0,7°)
„ 8 „ „ „ — 0,1° (+ 0,4°)

Am nächsten Tag normal.



21. III. Intravenöse Injection von 15,0 ccm Eierweisslösung.

Sofort nach der Injection Temperaturdifferenz von — 0,5° (+ 0,2°)

Nach 2	Std.	Temperaturdifferenz	von	+ 0,3°	(+ 1,0°)
„ 3½	„	„	„	+ 0,2°	(+ 0,9°)
„ 5	„	„	„	+ 0,5°	(+ **1,2**°)
„ 6	„	„	„	+ 0,3°	(+ 1,0°)
			Am nächsten Tag	— 0,5°	(+ 0,2°)

1. V. Subcutane Injection von 20,0 ccm Eierweisslösung.

Nach 2	Std.	Temperaturdifferenz	von	+ 0,2°	(+ 0,6°)
„ 4	„	„	„	+ 0,8°	(+ **1,2**°)
„ 7	„	„	„	+ 0,1°	(+ 0,5°)
„ 8	„	„	„	0°	(+ 0,4°)

Am nächsten Tag wieder normal.

Kaninchen VII (Hungerthier). Körpergewicht ca. 2000 g.

15. III. 1910. Intravenöse Injection von 10,0 ccm Eierweisslösung.

Nach 2 Std. Temperaturdifferenz von 0°, danach Temperaturabfall, auch noch am nächsten Tag, dann wieder Rückkehr zur normalen Temperatur.

Kaninchen IX. Körpergewicht 1900 g.

18. III. 1910. Intravenöse Injection von 10,0 ccm Eierweisslösung.

Sofort nach der Injection Temperaturdifferenz von + 0,3° (+ 0,8°)

Nach 1	Std.	„	„	+ 0,3°	(+ 0,8°)
„ 3	„	„	„	+ 1,1°	(+ **1,6**°)
„ 5	„	„	„	+ 0,3°	(+ 0,8°)

Am nächsten Tag normal.

16. IV. Subcutane Injection von 20,0 ccm Eierweisslösung.

Nach ½	Std.	Temperaturdifferenz	von	— 0,6°
„ 2	„	„	„	+ 0,2°

1. V. Subcutane Injection von 30,0 ccm Eierweisslösung.

Nach 2	Std.	Temperaturdifferenz	von	+ **0,6**°
„ 4½	„	„	„	+ 0,5°
„ 7½	„	„	„	+ 0,3°
„ 8½	„	„	„	+ 0,2°

Später normal.

Hund IX (Dachshund). Körpergewicht 10600 g. (Siehe Tafel XVIII, Figur 1.)

16. IV. 1910. Intravenöse Injection von 20,0 ccm Eierweisslösung.

Nach ½	Std.	Temperaturdifferenz	von	— 0,3°
„ 1	„	„	„	— 0,3°
„ 2	„	„	„	+ 0,1°
„ 5	„	„	„	+ **0,2**°
„ 6½	„	„	„	— 0,4°

Am nächsten Tage subnormal.

25. VI. Intravenöse Injection von 20,0 ccm Eierweisslösung.

Gleich nach der Injection Temperaturdifferenz von + 0,1°

Nach ½	Std.	„	„	— 0,4°
„ 1½	„	„	„	— 0,8°
„ 3	„	„	„	— 0,9°



Nach 4 Std. Temperaturdifferenz von — 0,9°
„ 5 „ „ „ — 2,1°

Dann rapider Temperatursturz und Exitus letalis.

Hund X (Fox). Im Stoffwechsel. (Siehe Tafel XVIII, Figur 2.)

9. V. Intravenöse Injection von 30,0 ccm Eierweisslösung.

Gleich nach der Injection Temperaturdifferenz von — 0,9° (— **1,5**°)
Nach 1½ Std. „ „ 0° (— 0,6°)
„ 4 „ „ „ 0,1° (— 0,5°)
„ 6 „ „ „ — 0,4° (— 1,0°)

Bei den nun folgenden Injectionen war schon die Normaltemperatur um 2,0° herabgesetzt.

30. V. Intravenöse Injection von Eierweisslösung.

Nach ½ Std. Temperaturdifferenz von + 0,4°
„ 2 „ „ „ + **1,5**°
„ 3½ „ „ „ + 0,6°
„ 5½ „ „ „ + 0,3°
„ 6½ „ „ „ 0°

Am nächsten Tage normal.

8. VI. Intravenöse Injection von 80,0 ccm Eierweisslösung.

Nach ½ Std. Temperaturdifferenz von + 0,2° (— 0,5°)
„ 1½ „ „ „ — 0,2° (— 0,9°)
„ 3 „ „ „ + 0,1°
„ 5 „ „ „ — 0,1°

Morgens zwischen 6 und 7 Uhr Exitus.

Hund XV (Dachshund). Im Stoffwechsel. Körpergewicht 6000 g. (Siehe Tafel XIX, Figur 3.)

22. VII. 1910. Intravenöse Injection von 20,0 ccm Eierweisslösung.

Nach 2 Std. Temperaturdifferenz von + 1,7°
„ 4½ „ „ „ + 1,6°

Dann Abfall, ab nächsten Tage normal.

6. VIII. Intravenöse Injection von 20,0 ccm Eierweisslösung.

Sofort nach der Injection Temperaturabfall.

Nach ½ Std. Temperaturdifferenz von — 0,5°
„ 1½ „ „ „ — **1,8**°
„ 3½ „ „ „ + 0,6°
„ 5 „ „ „ — 0,1°
„ 7 „ „ „ 0°

7. VII. 10 Uhr Temperatur normal.

19. VIII. Intravenöse Injection von 20 ccm Eierweiss.

Nach 4 Std. Temperaturabfall — 1,0°
„ 7 „ „ — 2,0°, Exitus.

Hund XII (Fox). Körpergewicht 6500 g. (Siehe Tafel XVIII, Figur 4.)

18. VI. 1910. Intravenöse Injection von 80,0 ccm Eierweisslösung.

Nach ½ Std. Temperaturdifferenz von + 1,1°
„ 1½ „ „ „ + 1,5°
„ 2 „ „ „ + **3,0**°
„ 4 „ „ „ + 2,7°
„ 6 „ „ „ + 1,6°

An den nächsten Tagen normal.

Hund XXI (Fox). Körpergewicht 6300 g. (Siehe Tafel XX, Figur 5.)

19. VIII. 1910. Intravenöse Injection von 80 ccm Eierweisslösung.
Nach 3 Std. Temperaturdifferenz von — 0,4°
„ 5 „ „ „ — 0,2°
„ 7 „ „ „ + 0,1°
„ 9 „ „ „ + 0,5°
Am nächsten Tage normale Temperatur.

Hund I (Fox). Im Stoffwechsel. (Siehe Tafel XVII, Figur 6.)

16. II. 1910. Subcutane Injection von 8,5 ccm Eierweisslösung.
Nach $^1/_2$ Std. Temperaturdifferenz von — 0,2° (+ 0,2°)
„ $3^1/_2$ „ „ „ + 0,4° (+ 0,8°)
„ $6^1/_2$ „ „ „ + 1,0° (+ 1,4°)
„ $8^1/_2$ „ „ „ + 1,4° (+ **1,8**°)

7. III. Intravenöse Injection von 1,0 ccm Eierweisslösung.
Gleich nach der Injection Temperaturdifferenz von 0°
1 Std. „ „ „ „ „ + 0,5°
2 „ „ „ „ „ „ + 0,5°
4 „ „ „ „ „ „ + **0,7**°
6 „ „ „ „ „ „ + 0,3°
8 „ „ „ „ „ „ + 0,1°
Am nächsten Tage normal.

12. III. Intravenöse Injection von 1,0 ccm Eierweisslösung.
Gleich nach der Injection Temperaturdifferenz von + 0,2°
$^1/_2$ Std. „ „ „ „ „ + 0,3°
1 „ „ „ „ „ „ + 0,6°
2 „ „ „ „ „ „ + **0,7**°
3 „ „ „ „ „ „ + 0,3°
5 „ „ „ „ „ „ + 0,3°
7 „ „ „ „ „ „ + 0,1°
Später normal.

15. III. Intravenöse Injection von 2,0 ccm Eierweisslösung.
Nach 1 Std. Temperaturdiffenenz von + **0,8**°,
dann langsames Abfallen zur Norm.

18. III. Intravenöse Injection von 3,0 ccm Eierweisslösung.
Gleich nach der Injection Temperaturdifferenz von — 0,2°
1 Std. „ „ „ „ „ + 0,6°
2 „ „ „ „ „ „ + **0,8**°,
dann Abfall.

21. III. Intravenöse Injection von 6,0 ccm Eierweisslösung.
Gleich nach der Injection Temperaturdifferenz von — 0,2°
3 Std. „ „ „ „ „ + **0,8**°
5 „ „ „ „ „ „ + 0,4°
7 „ „ „ „ „ „ 0°

13. IV. Intraperitoneale Injection von 0,5 ccm Eierweisslösung (12 Uhr vormittags).
Nach 1 Std. Temperaturdifferenz von + 0,5° (+ **0,8**°)
„ 3 „ „ „ + 0,2° (+ 0,5°)
„ 5 „ „ „ + 0,2° (+ 0,5°)



13. IV. Intravenöse Injection von 20,0 ccm Eierweisslösung (6 Uhr nachmittags).

Nach 3/4 Std. Temperaturdifferenz von + 0,5° (+ 0,8°)
„ 1 1/2 „ „ „ + 0,7° (+ 1,0°)
„ 2 „ „ „ + 0,3° (+ 0,6°)

Am nächsten Morgen normal.

16. IV. Intravenöse Injection von 30,0 ccm Eierweisslösung.

Nach 1 Std. Temperaturdifferenz von — 0,2° (+ 0,2°)
„ 2 1/2 „ „ „ + 0,5° (+ 0,9°),

hierauf Temperaturabfall.

Einige Thiere wurden mit **Hammelserum** vorbehandelt und dann nochmals injicirt. Wir nahmen dazu durchweg Kaninchen. Wir konnten dabei das eine Thier dadurch vor dem anaphylaktischen Zustande bewahren, dass wir es mit steigenden Dosen immunisirten (Kan. XXVII); bei den späteren Injectionen kam es dann wie bei dem mit Eierweiss immunisirten Hunde I nur zu Temperatursteigerung. Beim anderen Kaninchen gelang dies nicht; hier trat schon bei der zweiten Injection ein anaphylaktischer Shock auf, in dem das Thier zu Grunde ging.

Es wurde ferner die Cytolyse im Reagensglas durchgeführt und dann das Reactionsproduct injicirt[1]). Wir konnten dabei mehr oder weniger tiefen Temperatursturz feststellen; die Thiere gingen meist entweder sehr rasch oder doch nach einigen Stunden post inject. zu Grunde.

Es ergab sich weiterhin ein bemerkenswerther Unterschied gegenüber den Eierweisskaninchen, indem die letzteren keine besondere Aenderung der Temperatur und keine anaphylaktischen Erscheinungen darboten. Ob dieses auf einer verschiedenen Wirkung des aus differentem Ausgangsmaterial hergestellten Anaphylaxiegiftes beruht oder auf anderen Gründen, darauf kommen wir später zurück.

Hammelserum:

					Temperaturdifferenz
Kan.	XXVII	intravenös	injicirt	1,5 ccm	+ 0,5° (+ 0,8°)
„	„	„	reinjicirt	2,0 „	+ 1,0°
„	„	„	„	10,0 „	+ 1,4°
„	„	„	„	20,0 „	+ 1,8°
„	XVIII	„	injicirt	1,5 „	+ 0,4° (+ 0,8°)
„	„	„	reinjicirt	2,0 „	Exitus.

Hammelserum mit specifischem Immunserum.

					Temperaturdifferenz	
Kan.	XIX	intravenös	injicirt	1,5 (6,0 ccm)	— 0,9°	Exitus
„	V	„	„	1,0 (3,0 „)	— 2,1°	„
„	XXII	„	„	1,0 (6,0 „)	sofort Exitus	
„	XXIX	„	„	(6,0 „)	— 6,0°	Exitus

Eierweiss mit specifischem Eierweissserum.

					Temperaturdifferenz
Kan.	XXIII	intravenös	injicirt	6,0 ccm	0° (+ 0,6°)
„	XXV	„	„	6,0 „	+ 0,3°

1) Quantitative Angaben siehe Mittheilung III. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. XI. Bd. 1. Heft.



Eierweiss mit normalem Serum.

		Temperaturdifferenz
Kan. XXIV (Controlthier)	intravenös injicirt 6,0 ccm	+ 1,5° (+ 1,8°)

Versuche.

Kaninchen XXVII (neu). (Siehe Tafel XX, Figur 7.)

17. II. 1910. Intravenöse Injection von 1,5 ccm Hammelserum.

Nach ca. 3 Std. Temperaturdifferenz von + 0,5° (+ **0,8°**)
abends „ „ — 0,1° (+ 0,2°)

Am nächsten Tage normal.

2. III. Intravenöse Injection von 2,0 ccm Hammelserum.

Nach 1 Std.	Temperaturdifferenz	von	+ 0,5°
„ 3 „	„	„	+ **1,0°**
„ 5 „	„	„	+ 0,3°
„ 7 „	„	„	+ 0,1°

Am nächsten Tage normal.

12. III. Intravenöse Injection von 10,0 ccm Hammelserum.

Nach 3 Std.	Temperaturdifferenz	von	+ 0,9°
„ 5 „	„	„	+ **1,4°**
„ 7 „	„	„	+ 0,8°

Am nächsten Tag Abfall zur Norm.

19. III. Intravenöse Injection von 20,0 ccm Hammelserum.

Nach 3 Std.	Temperaturdifferenz	von	+ **1,8°**
„ 6½ „	„	„	+ 1,2°

Am nächsten Tage Temperaturabfall bis zur Norm.

Kaninchen XXVIII. (Siehe Tafel XX, Figur 8.)

18. II. 1910. Intravenöse Injection von 1,5 ccm Hammelserum.

Nach ca. 3 Std. Temperaturdifferenz von + 0,4° (+ **0,8°**

Dann wieder Abfall.

2. III. Intravenöse Injection von 2,0 ccm Hammelserum.

Es erfolgte sofort der Exitus.

Kaninchen XIX. Körpergewicht 1920 g.

7. IV. 1910. Intravenöse Injection von 6,0 ccm mit Immunserum verdautes Hammelserum (1,5 ccm Hammelserum).

¼ Std. nach der Injection Temperaturdifferenz von — 0,9°
1 „ „ „ „ „ „ — 0,4°
1½ „ „ „ „ Exitus nach kurzen Krämpfen.

Kaninchen V. Körpergewicht 2500 g.

15. IV. 1910. Intravenöse Injection von 3,0 ccm mit Immunserum verdautes Hammelserum (1,0 ccm Hammelserum).

Nach ¼ Std.	Temperaturdifferenz	von	— 0,6°
„ 1 „	„	„	— 1,1°
„ 2 „	„	„	— 1,4°
„ 4½ „	„	„	— 0,8°
„ 6 „	„	„	— 2,1°

In der Nacht Exitus.



Kaninchen XXII. Körpergewicht 1990 g.

15. IV. 1910. Intravenöse Injection von 6,0 ccm verdauten Hammelserums (1,0 ccm Hammelserum).

Bekommt sofort nach der Injection Krämpfe und es erfolgt bald darauf Exitus.

Kaninchen XXIX. Körpergewicht 2180 g.

15. IV. 1910. Intravenöse Injection von 6,0 ccm verdauten Hammelserums.

Nach 1 Std. Temperaturdifferenz von — 3,0°
„ 2 „ „ „ — 6,0°
„ 3³/₄ „ geht es nach einigen Krämpfen zu Grunde.

Kaninchen XXIII. Körpergewicht 1625 g.

8. V. 1910. Intravenöse Injection von 6,0 ccm verdauten Eierweiss'.

Gleich nach der Injection	Temperaturdifferenz von	— 0,1° (+ 0,5°)
2 Std. „ „ „	„ „	— 0,1° (+ 0,5°)
3 „ „ „ „	„ „	0 ° (+ 0,6°)
4½ „ „ „ „	„ „	— 0,1° (+ 0,5°)
6½ „ „ „ „	„ „	— 0,1° (+ 0,5°)

Am nächsten Tage normal.

Kaninchen XXV (neu). Körpergewicht 1060 g.

8. V. 1910. Intravenöse Injection von 6,0 ccm verdauten Eierweiss' (mit Eierweisslösung).

Gleich nach der Injection	Temperaturdifferenz von	— 0,3°
2 Std. „ „ „	„ „	+ 0,3°
3 „ „ „ „	„ „	+ 0,2°
4½ „ „ „ „	„ „	+ 0,1°
6½ „ „ „ „	„ „	+ 0,3°

Am nächsten Tage normal.

Kaninchen XXIV (Controlthier). Körpergewicht 1650 g.

8. V. 1910. Intravenöse Injection von Normalserum + 6,0 ccm Eierweisslösung.

Gleich nach der Injection	Temperaturdifferenz von	— 0,3° (+ 0,4°)
2 Std. „ „ „	„ „	+ 1,5° (+ 1,8°)
3 „ „ „ „	„ „	+ 0,5° (+ 0,8°)
4½ „ „ „ „	„ „	+ 0,6° (+ 0,9°)
6½ „ „ „ „	„ „	+ 0,6° (+ 0,9°)

Am nächsten Tage ist die Temperatur noch auf gleicher Höhe.

II. Peptone und Aminosäuren.

Ueber den Einfluss von Abbauproducten der Eiweissproteine auf die Körpertemperatur wurden schon früher einige  Male Untersuchungen angestellt. So fanden Ott und Colmar (10) nach der Injection von Proto- und Deuteroalbumosen, sowie von Pepton beim Kaninchen eine sehr unregelmässige Wirkung, indem bei dem einen Thier Fieber auftrat, bei dem anderen ausblieb. Auch Krehl hatte keine einheitlichen Resultate. Während das Meerschweinchen sehr intensiv reagirte, sind die Kaninchen viel weniger empfindlich, am wenigsten empfindlich der Hund. Bei ihm steigern z. B. nach Krehl 5,0 g Deuteroalbumosen



zwar die Temperatur um 1,4°, sie überschreitet aber nicht die normalen Grenzen. Von Interesse ist noch die Bemerkung Krehl's, dass Meerschweinchen, welche auf reines Pepton ausserordentlich empfindlich reagiren, bei einer Dosis von Pepton, bei welcher Bakterienleiber schon eine beträchtliche Wirksamkeit entfalten, nicht sicher beeinflusst werden. Was speciell das Wittepepton anlangt, so bewirkt es beim Hunde in einer Dosis von 5,0 g nur eine ganz geringe Temperaturerhöhung von 0,6°, beim Kaninchen bei einer Dosis von 1,0 g von 0,9° und 1,2°. Einmal erzeugte es einen Temperaturabfall von 1,3°. Zu ähnlichen Resultaten führen auch die Untersuchungen von Krehl und Matthes, die wiederum die Bemerkung machen, dass vorbehandelte Thiere weit höhere Temperaturen aufweisen wie nicht vorbehandelte.

Unsere Versuche mit Wittepepton zeigten, dass grössere Dosen bei Kaninchen schnell unter Krämpfen zum Tode führen, kleinere Dosen aber eine leichte Temperatursteigerung machen, bei einer weiteren Injection mit einer grösseren Dosis ging das Thier nach einiger Zeit unter starkem Temperaturabfall und Krämpfen zu Grunde. Beim Hund erreicht man mit kleinen Dosen (4,0 g) nur eine mässige Temperatursteigerung, während grosse Dosen (10,0 g und 15,0 g) die Temperatur beträchtlich weit über die normale Grenze hinaus steigerten.

					Temperaturdifferenz	
Kan. XI	intravenös	injicirt	3,0 g	(10,0 ccm) . . .	Krämpfe u.	Exitus
„ XIV	„	„	0,5 g	(20,0 „) . . .	+ 1,2°	
„ „	„	reinjicirt	1,0 g	(10,0 „) . . .	— 3,4°	Exitus
Hund VII	„	injicirt	4,0 g	(20,0 „) . . .	+ 1,1°	
„ „	„	reinjicirt	10,0 g	(30,0 „) . . .	+ 2,3°	
„ „	„	„	15,0 g	(30,0 „) . . .	+ 2,0°	

Versuche.

Kaninchen XI. Körpergewicht: 1300 g.

18. III. 1910. Intravenöse Injection von 3,0 g Wittepepton.

Das Thier bekommt sofort nach der Injection Krämpfe und geht zu Grunde.

Kaninchen XIV. Körpergewicht: 1140 g. (Siehe Tafel XIX, Figur 9.)

22. III. 1910. Intravenöse Injection von 0,5 g Wittepepton.

Gleich nach der Injection Temperaturdifferenz von — 0,3°
1 Std. „ „ „ „ „ + 1,2°
2 „ „ „ „ „ „ + 0,9°
4 „ „ „ „ „ „ + 0,9°
5 „ „ „ „ „ „ + 0,7°
6 „ „ „ „ „ „ + 0,4°
7 „ „ „ „ „ „ + 0,1°
8 „ „ „ „ „ „ + 0,1°

Am nächsten Tag bleibt noch dieser geringe Temperaturunterschied.

15. IV. Intravenöse Injection von 1,0 g Wittepepton.

Gleich nach der Injection ist das Thier ganz kraftlos.

Nach 1/4 Stunde Temperaturdifferenz von — 1,8°
„ 1 1/2 „ „ „ — 3,4°

Es beginnen jetzt anaphylaktische Krämpfe, die den baldigen Exitus im Gefolge haben.



Hund VII. Körpergewicht: 10500 g.

5. VII. 1910. Intravenöse Injection von 4,0 g Wittepepton.

Nach $\frac{1}{2}$	Stunden	Temperaturdifferenz von	— 0,4°
„ $1\frac{1}{2}$	„	„ „	— 1,0°
„ $2\frac{1}{2}$	„	„ „	0°
„ $3\frac{1}{2}$	„	„ „	+ 0,9°
„ 5	„	„ „	+ 1,1°
„ $6\frac{1}{2}$	„	„ „	+ 0,3°

Am nächsten Tag normal.

13. VII. Intravenöse Reinjection von 10,0 g Wittepepton. (Siehe Taf. XVII, Figur 10.)

Nach $\frac{1}{2}$	Stunden	Temperaturdifferenz von	0°
„ 1	„	„ „	0°
„ 2	„	„ „	+ 0,3°
„ $2\frac{1}{2}$	„	„ „	+ 1,3°
„ $4\frac{3}{4}$	„	„ „	+2,3°
Am nächsten Morgen 9 Uhr		„ „	+ 0,5°
Nachmittags 3	„	„ „	— 0,4°

Am übernächsten Tag normal.

22. VII. Intravenöse Reinjection von 15,0 g Wittepepton.

Nach $1\frac{1}{2}$	Stunden	Temperaturdifferenz von	+ 0,8°
„ $3\frac{1}{2}$	„	„ „	+ 1,5°
„ 5	„	„ „	+ 2,0°
Am nächsten Tag 12 Uhr		„ „	+ 0,8°
„ „ „ abends 7 Uhr		„ „	+ 1,6°
„ übernächsten Tag 10	„	„	normal.

In zweiter Linie injicirten wir das niedermoleculare Seidenpepton (von La Roche). Dasselbe wirkte bei Kaninchen verschieden und zeigte bei demselben Thier das erste Mal bei einer Dosis von 0,5 g Fieber mit einer Temperaturerhöhung über die Norm, das zweite Mal in einer Dosis von 1,0 g keine Erhöhung über die normale Grenze. Ein zweites Kaninchen reagirte auf eine Dosis von 3,0 g so gut wie gar nicht. Ein Hund, dem 9,0 g injicirt wurden, zeigte keinerlei Reactionen. Es bestand also ein entschiedener Unterschied zwischen Seiden- und Wittepepton, welch' letzteres schon bei kleinen Dosen Temperatursteigerung hervorrief.

Das Seidenpepton, welches ja in Folge seiner Darstellungsweise als ein schon sehr weit abgebautes Hydrolyseproduct anzusehen ist, war also für die Versuchsthiere ziemlich indifferent.

				Temperaturdifferenz
Kan. III	intravenös	injicirt	0,5 g (10,0 ccm)	+ 1,3° (+ 2,2°)
„ „	„	reinjicirt	1,0 g (7,0 „)	+ 1,2°
„ X	„	injicirt	3,0 g (10,0 „)	+ 0,1° (+ 0,5°)
Hund XXII	„	„	9,0 g (20,0 „)	— 0,5°

Versuche.

Kaninchen III. Körpergewicht: 3450 g.

10. III. 1910. Intravenöse Injection von 0,5 g Seidenpepton.

Nach 2	Stunden	Temperaturdifferenz von	+ 1,3° (+ 2,2°)
„ 4	„	„ „	+ 0,2° (+ 1,1°)



Nach 6 Stunden Temperaturdifferenz von + 0,2° (+ 1,1°)
" 8 " " " — 0,4° (+ 0,5°)
Am nächsten Tag zur Ausgangstemperatur zurückgekehrt.

21. III. Intravenöse Injection von 1,0 g Seidenpepton.

Nach 5 Minuten	Temperaturdifferenz	von	+ 0,5°
" 2 Stunden	"	"	+ 1,2°
" 4 "	"	"	+ 0,7°
" $5^1/_2$ "	"	"	+ 0,5°
" $6^1/_2$ "	"	"	+ 1,0°

Am nächsten Tag bewegt sich die Temperatur noch über der Norm.

Kaninchen X. Körpergewicht: 2370 g. (Siehe Tafel XVIII, Figur 11.)

18. III. 1910. Intravenöse Injection von 3,0 g Seidenpepton.

Sofort nach der Injection	Temperaturdifferenz	von	— 0,2° (+ 0,2°)
1 Std. " " "	"	"	0° (+ 0,4°)
3 " " " "	"	"	+ 0,1° (+ 0,5°)
5 " " " "	"	"	— 0,2°
7 " " " "	"	"	— 0,1°

Am nächsten Tag wieder normal.

Hund XIV. Körpergewicht: 5100 g. (Siehe Tafel XIX, Figur 12.)

21. VII. 1910. Intravenöse Injection von 9,0 g Seidenpepton.

Nach $^1/_2$ Stunden	Temperaturdifferenz	von	— 0,1°
" 2 "	"	"	+ 0,1°
" $3^1/_2$ "	"	"	— 0,1°
" $5^1/_2$ "	"	"	— 0,5°
Am nächsten Tag früh	"	"	— 0,1°

Wir haben schliesslich noch einen Versuch mit rechts- und linksdrehendem Alanin an einem Kaninchen angestellt. Wir konnten dabei auf d-Alanin einen geringen Temperaturabfall, auf l-Alanin eine leichte Temperatursteigerung constatiren. Die Reactionen waren so gering, dass sie keinerlei Bedeutung besitzen.

Kaninchen XII. Körpergewicht: 1330 g. (Siehe Tafel XVIII, Figur 13.)

18. III. 1910. Intravenöse Injection von 3,0 g d-Alanin.

Sofort nach der Injection	Temperaturdifferenz	von	— 0,8°
1 Std. " " "	"	"	+ 0,1°
3 " " " "	"	"	— 0,1°
5 " " " "	"	"	+ 0,2°

21. III. Intravenöse Injection von 3,0 l-Alanin.

Nach 5 Minuten	Temperaturdifferenz	von	0°
" 2 Stunden	"	"	+ 0,3° (+ 0,9°)
" 4 "	"	"	+ 0,3°
" 5 "	"	"	+ 0,4°
" $6^1/_2$ "	"	"	+ 0,3°

Am nächsten Tag normal.

B. Bakterienproteine.

Es war nun für uns von grossem Interesse, die bei den Eiweisskörpern und ihren Spaltproducten gewonnenen Resultate in Vergleich zu setzen mit den Resultaten nach Injection von Bakterienproteinen, und wir



können hier an sich als das **wesentliche Resultat** vorwegnehmen, dass mit **Mengen, mit denen man bei Bakterienproteinen unfehlbar hohe Temperatursteigerung weithin über die normale Grenze erhält, man mit thierischem Eiweiss oder seinen Spaltproducten nicht die geringste Beeinflussung der Temperatur erzeugen kann.** Als Vergleichsmaass nahmen wir den Stickstoffgehalt in der Injectionsflüssigkeit. Es dürfte also wohl fraglos sein, dass in den Bakterienproteinen Stoffe vorhanden sind, welche bei ihrem Abbau entstehen und schon in kleinsten Mengen sehr intensiv fiebererregende Eigenschaften besitzen.

Wir stellten unsere Bakterienproteinlösung auf folgende Weise her: Eine 2 × 24 Stunden gewachsene Agarcultur wurde in mehreren kleineren Portionen mit Hülfe einer Platinnadel in physiologischer NaCl-Lösung (15 ccm) aufgeschwemmt, mit wenig Normal-Natronlauge (2,2 ccm) und 0,5 ccm einer 1 proc. Formaldehydlösung versetzt und das Ganze über Nacht in den Brutschrank gestellt. Dann wurde mit Normal-Salzsäure neutralisirt und in verschiedener Dosirung injicirt. Diese Lösungen erwiesen sich als ausserordentlich wirksam und wirkten schon 10 ccm bei Hunden mit Sicherheit tödtlich. Wir injicirten auf diese Weise die Toxine von Friedländerbacillen, Typhusbacillen, Colibacillen, Anthracoides, Staphylokokken und Tuberkelbacillen.

Als Vorversuch orientirten wir uns über den Einfluss des Formaldehyds und injicirten einem Kaninchen 4,5 ccm einer durch physiologische NaCl-Lösung verdünnten 1 proc. Formaldehydlösung und einem Hunde 10 ccm einer 2 proc. Lösung. Beide Thiere hatten eine geringe Senkung der Temperatur, aber keine Spur einer Steigerung. In derselben Weise wie die Bakterienproteine behandelten wir 15 ccm unserer Eierweisslösung mit 2,2 ccm Normal-Natronlauge und 0,5 ccm 1 proc. Formaldehydlösung und liessen das Gemisch dieselbe Zeit im Brutschrank stehen; dann wurden 4,5 ccm dieser Lösung Kaninchen injicirt, worauf nur ausserordentlich geringe Temperaturschwankung auftrat. Mit diesen Versuchen schlossen wir den Einwurf sicher aus, dass die Sterilisirungsflüssigkeit irgend welche Verschleierung unserer Resultate herbeiführen konnte.

Versuche.

Kaninchen XVII (neu). Körpergewicht 2620 g. (Siehe Tafel XIX, Figur 14.)

30. III. 1910. Intravenöse Injection von 4,5 ccm Formaldehydlösung (1 proc.).

Nach	1/2 Std.	Temperaturdifferenz	von	— 1,0°
"	2 "	"	"	— 0,1°
"	3 "	"	"	— 0,2°
"	5 "	"	"	— 0,2°

Am nächsten Morgen normal.

Hund V (Fox, neu). Körpergewicht 5200 g. (Siehe Tafel XVII, Figur 15.)

11. IV. 1910. Intravenöse Injection von 10,0 ccm Formaldehydlösung (2 proc).

Nach	1/2 Std.	Temperaturdifferenz	von	— 1,2°
"	1 "	"	"	— 0,7°
"	3 "	"	"	— 0,5°
"	6 1/2 "	"	"	— 0,1°

12. IV. Morgens 11 Uhr 0°.



Kaninchen XVIII. Körpergewicht 2600 g. (Siehe Tafel XIX, Figur 16.)

30. III. 1910. Intravenöse Injection von 4,5 ccm Eierweiss-Formaldehydlösung.

Nach 1/2 Std.	Temperaturdifferenz von	— 0,3°
„ 2 „	„ „	+ 0,2°
„ 3 1/2 „	„ „	— 0,1°
„ 5 1/2 „	„ „	— 0,1°
„ 7 1/2 „	„ „	— 0,1°

31. III. Temperatur normal.

I. Friedländerbacillen.

Mit Pneumobacillen wurden von Serafini (11) und von v. Dungern (12) Versuche gemacht. Ersterer bekam beim Hunde Fieber, letzterer sah bei Kaninchen dasselbe, nur unregelmässig. Wir konnten allein beim Hunde nach Injection von 4,0 ccm eine sehr hohe Temperatursteigerung erzielen, die weit über die normale Temperatur hinausging. Ein Kaninchen, welches die gleiche Dosis bekam, starb unter Temperaturabfall, ein anderes, das nur 1 ccm bekam hatte etwas Fieber.

Kaninchen XV. Körpergewicht 2170 g. (Siehe Tafel XIX, Figur 17.)

22. III. 1910. Intravenöse Injection von 1,0 ccm Friedländerbacillen.

Gleich nach der Injection	Temperaturdifferenz von	+ 0,3°
1 Std. „ „ „	„ „	+ 0,5°
2 „ „ „ „	„ „	+ 1,2°
3 „ „ „ „	„ „	+ 1,1°
4 „ „ „ „	„ „	+ 1,5°
5 „ „ „ „	„ „	+ 1,0°
6 „ „ „ „	„ „	+ 0,5°
7 „ „ „ „	„ „	+ 0,7°
23. III. 9 Uhr	Temperaturdifferenz von	+ 1,2°
11 „	„ „	+ 1,4°
2 „	„ „	+ 1,1°
7 „	„ „	+ 1,1°
24. III. 11 „	„ „	+ 0,3°

Kaninchen XVI. Körpergewicht 2670 g. (Siehe Tafel XIX, Figur 18.)

23. III. 1910. Intravenöse Injection von 4,5 ccm Friedländerbacillen.

Gleich nach der Injection Temperaturdifferenz von + 0,6°
1 1/2 Std. „ „ „ unter Krämpfen Exitus.

Hund II (Schnauz). Körpergewicht 6650 g. (Siehe Tafel XVII, Figur 19.)

23. III. 1910. Intravenöse Injection von 4,0 ccm Friedländerbacillen.

Gleich nach der Injection	Temperaturdifferenz von	+ 1,3°
1 Std. „ „ „	„ „	+ 1,5°
2 1/2 „ „ „ „	„ „	+ 2,3°
4 „ „ „ „	„ „	+ 2,1°
5 „ „ „ „	„ „	+ 1,0°
6 „ „ „ „	„ „	+ 0,3°

24. III. normal.



II. Typhusbacillen.

Temperaturbestimmungen bei Injection von Typhusbacillen sowohl im lebenden wie im abgetödteten Zustande liegen bereits von einigen Forschern vor. Sirotinin (13) fand nach der Injection von Typhusleibern, die auf den verschiedensten Nährböden gezüchtet waren, bei Kaninchen Fieber sowohl wie Temperaturabfall mit Exitus, ganz gleich ob subcutan, intravenös oder intraperitoneal injicirt wurde. Ebenso sah Bouchard (14) bei Kaninchen nach intravenöser Injection von Typhusbouillon Fieber auftreten. Krehl machte mit gekochten Leibern und durch Kochen sterilisirten Bouillonculturen Untersuchungen an den verschiedensten Thieren, alle Injectionen subcutan. Es ergab sich, dass alle Thiere bis auf die Tauben eine auffällige Temperatursteigerung aufwiesen; letztere reagirten merkwürdiger Weise immer mit Temperatursturz. Ein grosser Unterschied in der Wirkungsweise von gekochten Leibern und Bouillonculturen bestand nicht.

Wir stellten nur einen Versuch am Kaninchen an, welcher ergab, dass bei diesem Thier eine Dosis von 1,0 ccm keinerlei Erscheinung machte und dass die Temperaturcurve anfangs keine, später eine unregelmässige aber niedere Schwankung aufwies. Die Hunde erwiesen sich durchweg empfindlich. Nur ein Hund machte eine Ausnahme, indem auf die grosse Dosis von 6,0 ccm keinerlei Temperatursteigerung erfolgte; es resultirte nur eine Curve mit unregelmässigen Schwankungen. Bemerkenswerth ist, dass derselbe Hund 12 Tage später auf eine Reinjection mit 6,0 ccm cytolysirten Typhusbacillen prompt mit einer beträchtlichen Temperatursteigerung reagirte.

Versuche.

Kaninchen XX. Körpergewicht 2150 g.

10. IV. 1910. Intravenöse Injection von 1,0 Typhusbacillen.

Nach $\frac{1}{2}$ Std. Temperaturdifferenz von 0°
„ 1 „ „ „ 0°
„ 2 „ „ „ 0°
„ $3\frac{1}{2}$ „ „ „ + 0,4°
„ $4\frac{1}{2}$ „ „ „ 0°,
fällt dann bis um — 0,4°,
nach 8 Std. Temperaturdifferenz von + 0,5°

Am nächsten Tag bleibt die Temperatur oben,
um 1 Uhr Temperaturdifferenz von + 0,8°
„ 3 „ „ „ + 0,7°
„ 7 „ „ „ + 0,4°

In den nächsten Tagen hält sich die Temperatur immer noch etwas oberhalb der Norm.

Hund XVII. Körpergewicht 10200 g. (Siehe Tafel XIX, Figur 20.)

4. VIII. 1910. Intravenöse Injection von 6,0 ccm Typhusbacillen.

Nach $\frac{1}{2}$ Std. Temperaturdifferenz von + 0,3°
„ $1\frac{1}{2}$ „ „ „ — 0,3°
„ $2\frac{3}{4}$ „ „ „ + 0,3°
„ 4 „ „ „ 0°
„ $5\frac{1}{4}$ „ „ „ — 0,1°
„ $6\frac{1}{2}$ „ „ „ — 0,7°



Nach 8 Std. Temperaturdifferenz von — 0,4°
„ 9½ „ „ „ — 0,3°
5. VIII. 10 Uhr „ „ + **0,5°**
12 „ „ „ + 0,2°
7 „ „ „ + 0,1°

17. VIII. Intravenöse Injection von 6,0 ccm cytolysirtem Typhusbacillen-Eiweiss.

Nach 3 Std. Temperaturdifferenz von + **1,7°**
„ 7 „ „ „ + 0,5°
18. VIII. 10 Uhr vorm. „ „ — 0,2°

Bei einer zweiten Gruppe von Versuchsthieren, bei den Hunden XX, XXI und VIII wurde immer ein ziemlich beträchtliches Fieber beobachtet, und zwar erwies es sich als charakteristisch, dass anfangs nur eine kleine Steigerung oder eine kleine Senkung der Temperatur eintrat, die sich dann eine gewisse Zeit gleichblieb, um erst später, nach ca. 2 Stunden, plötzlich zu steigen, wobei dann rasch die Akme erreicht war. Die Temperatur fiel nun schnell wieder ab, um Abends so ziemlich die Norm zu erreichen. Bei dem Hunde VIII hatte man bei der Reinjection genau die ähnliche typische Curve. Hund II war schon mit Tuberculin vorbehandelt; er zeigte ein etwas anderes Verhalten, indem die Temperatur sofort hoch anstieg, dann etwas innehielt, um endlich nach einer weiteren Stunde plötzlich den Gipfelpunkt zu erreichen.

Versuche.

Hund XX (Schnauz). Körpergewicht 7300 g. (Siehe Tafel XX, Figur 21.)

12. IV. 1910. Intravenöse Injection von 5,0 ccm Typhusbacillen.

Nach 15 Min. Temperaturdifferenz von + 0,9°
„ 1 Std. „ „ + 0,9°
„ 3 „ „ „ + **2,4°**
„ 4 „ „ „ + 1,7°
„ 5 „ „ „ + 1,0°
„ 6 „ „ „ + 0,6°
„ 7 „ „ „ normal.

13. IV. und 14. IV. normal.

Hund XXI (Fox). Körpergewicht 10500 g.

1. V. 1910. Intravenöse Injection von 5,0 ccm Typhusbacillen.

Nach ½ Std. Temperaturdifferenz von + 0,5°
„ 1½ „ „ „ — 0,2°
„ 2½ „ „ „ + 0,1°
„ 3½ „ „ „ + **1,2°**
„ 5½ „ „ „ + 1,1°
„ 7½ „ „ „ + 0,6°
„ 9½ „ „ „ + 0,6°

2. V. Temperaturdifferenz + 0,2°.

Hund VIII (Fox). Körpergewicht 8600 g. (Siehe Tafel XVIII, Figur 22.)

1. V. 1910. Intravenöse Injection von 5,0 ccm Typhusbacillen.

Nach ½ Std. Temperaturdifferenz von — 0,4°
„ 1½ „ „ „ — 0,4°
„ 2½ „ „ „ + **1,9°**
„ 3½ „ „ „ + 1,3°



Nach $5^1/_2$ Std. Temperaturdifferenz von + 0,9°
" $7^1/_2$ " " " + 0,4°
" $9^1/_2$ " " " + 0,4°

2. V. normal.

16. VII. Intravenöse Reinjection von 6,0 ccm Typhusbacillen.

Nach 1 Std. Temperaturdifferenz von + 0,5°
" 2 " " " + 0,5°
" 3 " " " + 0,5°
" 5 " " " + 2,4°
" $6^1/_2$ " " " + 1,9°

17. VII. 10 Uhr Temperaturdifferenz von . . . + 0,9°
12 " " " . . . + 1,0°
6 " " " . . . + 0,4°
8 " " " . . . 0 °

29. VII. Intravenöse Reinjection von 10,0 ccm Typhusbacillen. Der Hund bekommt sofort einen Collaps und geht zu Grunde.

Es erübrigt nun noch, von den 3 Hunden zu sprechen, bei welchen schon auf einmalige Injection von Typhusbacillen Exitus erfolgte. Der eine, Hund XIV, welchem 8,0 ccm injicirt wurden, ging nach nicht ganz 2 Stunden zu Grunde, jedenfalls wegen der für sein Körpergewicht zu grossen Dosis. Der zweite, Hund XXIII, kam bei einer nicht zu hoch gewählten Dosis ebenfalls ad exitum. Der dritte, Hund IV, reagirte anfangs mit niederen, unregelmässigen Temperaturschwankungen und ging nach langer, intensiver Krankheitsperiode erst am dritten Tage im Collaps zu Grunde. Die Temperaturbewegungen dieser 3 Thiere sind folgende:

Versuche.

Hund IV (Fox). Körpergewicht 10000 g. (Siehe Tafel XVII, Figur 23.)

10. IV. 1910. Intravenöse Injection von 10,0 ccm Typhusbacillen.

Nach 15 Min. Temperaturdifferenz von 0 °
" 1 Std. " " + 0,1°
" 2 " " " — 0,1°
" $3^1/_2$ " " " — 0,7°
" 5 " " " — 1,2°
" 6 " " " — 0,2°
" 7 " " " — 1,2°
" 8 " " " — 1,1°
" 10 " " " — 0,3°
" $11^1/_2$ " " " — 0,4°

11. IV. Die Temperatur fällt abermals langsam mit einer kleinen Steigerung Nachmittags um + 0,4°, Abends wieder Temperaturdifferenz von — 0,9°.

12. IV. Starker Temperaturabfall bis um — 2,2°, dann Exitus.

Hund XXIII (Fox). Körpergewicht 5200 g. (Siehe Tafel XX, Figur 24.)

13. IV. 1910. Intravenöse Injection von 5,0 ccm Typhusbacillen.

Nach 15 Min. Temperaturdifferenz von + 0,6°
" 1 Std. " " — 0,8°
" 2 " " " — 1,6°

Es erfolgt der Exitus.



Hund XIV. Körpergewicht 5100 g. (Siehe Tafel XIX, Figur 25.)

29. VII. 1910. Intravenöse Injection von 8,0 ccm Typhusbacillen.

Nach 1/2 Std. Temperaturdifferenz von — 0,3°
" 1 1/2 " " " — 1,0°
" 2 3/4 " " " Collaps u. Exitus.

Was die Krankheitserscheinungen aller Versuchshunde anlangt, verweisen wir auf die späteren Ausführungen. Um nochmals einen Ueberblick über die Dosirung und Wirkungsweise der Typhusbacillen-Aufschwemmungen zu bekommen, sei folgende Tabelle angefügt:

1. Thiere mit geringfügigen Temperaturschwankungen.

		Temperaturdifferenz
Kaninchen XX	intravenös injicirt 1,0 ccm	+ 0,5°
	am nächsten Tag	+ 0,8°
Hund XVII	intravenös injicirt 6,0 ccm	+ 0,3°
	am nächsten Tag	+ 0,5°

2. Thiere mit typischen Temperaturschwankungen.

		Temperaturdifferenz
Hund XX	intravenös injicirt 5,0 ccm	+ 2,4°
Hund XXI	" " 5,0 ccm	+ 1,2°
Hund VIII	" " 5,0 ccm	+ 1,9°
" "	" reinjicirt 6,0 ccm	+ 2,4°
" "	" " 10,0 ccm	Collaps u. Exitus

3. Thiere mit Temperatursenkung und Exitus.

		Temperaturdifferenz
Hund IV	intravenös injicirt 10,0 ccm . . .	— 2,2° und Exitus
Hund XXIII	" " 5,0 ccm . .	+ 0,6°, — 1,6°, Exitus
Hund XIV	" " 8,0 ccm . . .	— 1,0°, Exitus

III. Colibacillen.

Ueber Bacterium coli hat wiederum Krehl eine grosse Serie von Untersuchungen an allen seinen Versuchsthieren angestellt und bei Meerschweinchen, Kaninchen und Hunden starke Fiebersteigerung bekommen. Das Huhn reagirte mit niedrigem Fieber, während Taube und Igel wie bei Typhus regelmässig Temperatursturz bekamen. Klemperer (15) hat auch ähnliche Versuche angestellt und durch intravenöse Injection von Leibern und Bouillonculturen bei Hunden und Kaninchen Fieber bekommen.

Wir studirten die Einwirkung des Proteins von Bacterium coli an der Hand einer grösseren Versuchsreihe und fanden auch hier wieder charakteristische, übereinstimmende Krankheitserscheinungen. Es zeigte sich, dass ein Kaninchen (XXI) auf 1 ccm Coliprotein nur mit ganz geringer Temperaturerhöhung reagirte, während es bei der Reinjection von 5,0 ccm gewaltige Temperatursenkung bekam. Das Gleiche konnte bei dem 2. Kaninchen (XXVI) beobachtet werden.



Versuche.

Kaninchen XXI. Körpergewicht 1820 g. (Siehe Tafel XX, Figur 26.)

10. IV. 1910. Intravenöse Injection von 1,0 ccm Colibacillen.

Nach	½	Std.	Temperaturdifferenz	von	— 0,2°
„	1	„	„	„	+ **0,4°**
„	2	„	„	„	— 0,1°
„	3½	„	„	„	+ 0,4°
„	4½	„	„	„	+ 0,3°
„	6	„	„	„	+ 0,3°
„	7	„	„	„	0°
„	8	„	„	„	+ 0,3°
„	10	„	„	„	+ **0,6°**, dann

Abfall am übernächsten Tag unter die Norm.

12. IV. 10 Uhr Vormittags Temperaturdifferenz von — 0,8°

13. IV. Intravenöse Reinjection von 5,0 ccm Colibacillen.

Nach	15	Min.	Temperaturdifferenz	von	+ 0,3°
„	½	Std.	„	„	— **1,9°**
„	1	„	„	„	— 1,9°

14. IV. 9 Uhr Vormittags Temperaturdifferenz von — 0,6°
7 „ Nachmittags „ „ 0°

Kaninchen XXVI. Körpergewicht 1400 g. (Siehe Tafel XX, Figur 27.)

16. VI. 1910. Intravenöse Injection von 5,0 ccm Colibacillen.

Nach	½	Std.	Temperaturdifferenz	von	— 0,4°
„	1½	„	„	„	— **2,6°**
„	4½	„	„	„	— 1,4°
„	6	„	„	„	— 0,8°

17. VI. nahezu normal.

Ein nicht vorbehandelter Hund (III) bekam mit 10,0 ccm Colibacillen tiefen Temperatursturz, in dem er einging; durch allmähliche Steigerung der Dosis konnte ein anderer Hund (XI) an die grössere Dosis gewöhnt werden, so dass er nie mit Temperatursturz, sondern auch bei sonst sehr gefährlichen Dosen mit Fieber reagirte. Er blieb überhaupt in seinen Temperaturschwankungen so ziemlich constant und reagirte bei subcutaner wie bei intravenöser Application in gleicher Weise mit charakteristischem Fieber, nur dass bei subcutaner Injection die Temperatur nicht so hoch ging.

Interessant ist es, wie auch hier im allgemeinen die Form der Fiebercurven und die Allgemeinerscheinungen bei den Thieren übereinstimmen, sowie, dass sich doch geringe Unterschiede gegenüber dem Typhusprotein in dem Fieberverlauf feststellen lassen. Bei Coliprotein erfolgt, wenn die entsprechend grosse Dosis angewendet wird, sofort Temperaturanstieg im Gegensatz zum Typhusprotein. Nach ungefähr 3 Stunden ist nahezu bei allen Thieren die Akme des Fiebers erreicht. Eine Ausnahme bildet nur Hund XI, bei welchem jedenfalls durch die allmähliche Gewöhnung ein zeitlich rasches Absinken der Temperatur eintrat. Dann fällt die Temperatur staffelförmig wieder ab und ist gegen Abend oder manchmal am nächsten Morgen wieder normal. Die einzelnen Fieberbewegungen mögen aus den folgenden Tabellen ersehen werden.

Versuche.

Hund III (Dachshund). Körpergewicht: 12 400 g. (Siehe Tafel XVII, Figur 27a.)

10. IV. 1910. Intravenöse Injection von 10,0 ccm Colibacillen.

Nach 15 Minuten	Temperaturdifferenz	von . . .	+ 0,7°
„ 1 Stunde	„	„ . . .	+ 0,7°
„ 2 Stunden	„	„ . . .	— 0,3°

Collaps und Exitus.

Hund VI (Schnauz). Körpergewicht: 11 300 g. (Siehe Tafel XVII, Figur 28.)

12. VI. 1910. Intravenöse Injection von 5,0 ccm Coliibacillen.

Nach 15 Minuten	Temperaturdifferenz	von . . .	+ 0,7°
„ 1 Stunde	„	„ . . .	+ 1,2°
„ 3 Stunden	„	„ . . .	+ **2,2°**
„ 4 „	„	„ . . .	+ 1,8°
„ 5 „	„	„ . . .	+ 1,5°
„ 6 „	„	„ . . .	+ 0,6°
„ 7 „	„	„ . . .	+ 0,8°

13. IV. Wieder normal.

8. V. Intravenöse Reinjection von 5,0 ccm Colibacillen.

Nach 1 Stunde	Temperaturdifferenz	von . . .	+ 1,4°
„ 2 Stunden	„	„ . . .	+ 1,5°
„ 3½ „	„	„ . . .	+ **1,6°**
„ 4 „	„	„ . . .	+ 1,5°
„ 5½ „	„	„ . . .	+ 1,0°

Hund XXIV (Dachshund). Körpergewicht: 10 600 g. (Siehe Tafel XX, Figur 29.)

1. V. 1910. Intravenöse Injection von 5,0 ccm Colibacillen.

Nach ½ Stunde	Temperaturdifferenz	von	+ 1,6°
„ 2 Stunden	„	„	+ 1,3°
„ 3 „	„	„	+ **2,3°**
„ 4 „	„	„	+ 2,0°
„ 6 „	„	„	+ 0,8°
„ 8 „	„	„	+ 0,3°
„ 10 „	„	„	+ 0,7°

2. V. Ganz normal.

Hund XI (neu). Körpergewicht: 10 800 g. (Siehe Tafel XVIII, Fig. 30.)

30. V. 1910. Intravenöse Injection von 6,0 ccm Colibacillen.

Nach ½ Stunde	Temperaturdifferenz	von . . .	0°
„ 2 Stunden	„	„ . . .	+ 1,0°
„ 3½ „	„	„ . . .	+ **1,6°**
„ 5½ „	„	„ . . .	+ 1,0°
„ 6½ „	„	„ . . .	+ 0,4°
31. V. 9 Uhr vormittags	„	„ . . .	+ 0,5°
7 „ nachmittags	„	„ . . .	0°

8. VI. Subcutane Reinjection von 9,0 ccm Colibacillen.

Nach ½ Stunde	Temperaturdifferenz	von . . .	+ 0,4°
„ 1½ Stunden	„	„ . . .	+ **2,1°**
„ 3 „	„	„ . . .	+ 1,9°
„ 5 „	„	„ . . .	+ 1,2°

9. VI.	Morgens	Temperaturdifferenz von . . .	+ 0,3°
	Abends	„ „ . . .	normal.

17. VII. Intravenöse Reinjection von 7,0 ccm Colibacillen.

Nach	1/2 Stunde	Temperaturdifferenz von . . .	+ 1,2°
„	1 „	„ „ . . .	+ 1,8°
„	2 Stunden	„ „ . . .	**+ 2,3°**
„	5 „	„ „ . . .	+ 1,3°
„	6 1/2 „	„ „ . . .	0°

26. VI. 1910. Intravenöse Reinjection von 7,0 ccm Colibacillen

Nach	1/2 Stunde	Temperaturdifferenz von . . .	+ 0,5°
„	1 1/2 Stunden	„ „ . . .	+ 0,9°
„	3 „	„ „ . . .	+ 1,5°
„	4 „	„ „ . . .	**+ 1,6°**
„	5 „	„ „ . . .	+ 0,1°
27. VI.	. . . .	„ „ . . .	0°

5. VIII. Intravenöse Injection von 9,0 ccm Colibacillen.

Nach	15 Minuten	Temperaturdifferenz von . . .	+ 0,5°
„	1 Stunde	„ „ . . .	— 0,1°
„	2 Stunden	„ „ . . .	+ 0,8°
„	3 „	„ „ . . .	**+ 1,3°**
„	4 1/2 „	„ „ . . .	+ 0,9°
„	6 1/2 „	„ „ . . .	— 0,5°

Am nächsten Tag kommt er zu seiner früheren Temperatur zurück.

12. VII. Subcutane Injection von 7,0 Colibacillen.

Nach	1/2 Stunde	Temperaturdifferenz von . . .	+ 1,5°
„	1 1/2 „	„ „ . . .	**+ 1,8°**
„	3 1/2 „	„ „ . . .	+ 1,3°
„	5 1/2 „	„ „ . . .	+ 0,8°
„	7 1/2 „	„ „ . . .	+ 0,7°

13. VII. Subcutane Injection von 8,0 ccm Colibacillen.

Nach	1 Stunde	Temperaturdifferenz von . . .	**+ 1,2°**
„	3 „	„ „ . . .	+ 0,8°
„	6 1/2 „	„ „ . . .	+ 0,3°
„	8 „	„ „ . . .	+ 0,2°

15. VII. Subcutane Injection von 8,0 ccm Colibacillen.

Nach	1 Stunde	Temperaturdifferenz von . . .	**+ 1,2°**
„	2 1/2 Stunden	„ „ . . .	+ 0,8°
„	7 „	„ „ . . .	+ 0,5°

17. VII. 1910. Subcutane Injection von 10,0 ccm Colibacillen.

Nach	1 Stunde	Temperaturdifferenz von . . .	+ 0,3°
„	2 Stunden	„ „ . . .	**+ 1,7°**
„	5 1/2 „	„ „ . . .	+ 1,0°
„	8 „	„ „ . . .	+ 0,7°
„	10 „	„ „ . . .	+ 0,4°

18. VII. Subcutane Injection von 10,0 ccm Colibacillen.

Nach 1	Stunde	Temperaturdifferenz von . . .	+ 1,6°
„ 2½	Stunden	„ „ . . .	+ 1,1°
„ 6½	„	„ „ . . .	— 0,6°
„ 9	„	„ „ . . .	— 0,1°

19. VII. Subcutane Injection von 9,0 ccm Colibacillen.

Nach 1	Stunde	Temperaturdifferenz von . . .	+ 1,6°
„ 2	Stunden	„ „ . . .	+ 0,9°
„ 5	„	„ „ . . .	+ 0,7°
„ 8	„	„ „ . . .	+ 0,6°

20. VII. Subcutane Injection von 9,0 ccm Colibacillen.

Nach ½	Stunde	Temperaturdifferenz von . . .	+ 0,7°
„ 2½	„	„ „ . . .	— 0,2°
„ 4½	„	„ „ . . .	+ 0,3°
„ 6½	„	„ „ . . .	— 0,2°

21. VII. Intravenöse Injection von 9,0 ccm Colibacillen.

Nach ½	Stunde	Temperaturdifferenz von . . .	+ 1,3°
„ 2	Stunden	„ „ . . .	+ 2,0°
„ 3½	„	„ „ . . .	+ 1,6°
„ 5½	„	„ „ . . .	+ 0,1°

22. VII. Wieder normal.

Um noch einen Ueberblick über die Dosirung der Colibacillenaufschwemmung bei den einzelnen Thieren und ihre Fieberwirkung zu geben, sei zum Schlusse folgende Tabelle angefügt:

						Temp.-Diff.
Kaninchen	XXI	intravenös	injicirt	1,0	ccm	+ 0,6°
„	XXI	„	reinjicirt	5,0	„	+ 0,3°
						— 1,9°
„	XXVI	„	injicirt	5,0	„	— 2,6°
Hund	III	„	„	10,0	„	+ 0,7°
					Collaps und Exitus.	
Hund	VI	„	„	5,0	ccm	+ 2,2°
„		„	reinjicirt	5,0	„	+ 1,6°
Hund	XXIV	„	injicirt	5,0	„	+ 2,3°
Hund	XI	„	„	6,0	„	+ 1,6°
„		subcutan	reinjicirt	9,0	„	+ 2,1°
„		intravenös	„	7,0	„	+ 2,3°
„		„	„	7,0	„	+ 1,6°
„		„	„	9,0	„	+ 1,3°
„		subcutan	„	7,0	„	+ 1,8°
„		„	„	8,0	„	+ 1,2°
„		„	„	9,0	„	+ 1,2°
„		„	„	10,0	„	+ 1,7°
„		„	„	10,0	„	+ 1,6°
„		„	„	10,0	„	+ 1,6°
„		intravenös	„	9,0	„	+ 2,0°

IV. Anthracoides.

Versuche von Donath (16) an Kaninchen, Schafen und Pferden zeigten, dass 2—10 ccm Filtrat von Anthraxbacillen, intraperitoneal oder subcutan einverleibt, kein Fieber hervorrief; selbst bei subcutaner Injection von virulenten Anthraxculturen reagirten von 9 Thieren nur 4 mit Fieber [citirt nach Paulssen (17)].

Mit Anthracoides-Aufschwemmung wurden von uns nur an zwei Kaninchen Versuche gemacht. Die Thiere wurden mit je 1,0 ccm intravenös injicirt. Beide Thiere, welche nach der Injection keine besonderen Erscheinungen darboten, reagirten sofort mit schnell ansteigender Fiebertemperatur. Während jedoch die Temperatur bei dem einen Thier in der zweiten Stunde wieder abfiel, stieg dieselbe beim andern nach einer kurzen Remission zu einer noch beträchtlicheren Höhe, worauf während der Nacht im Collaps der Exitus eintrat.

Die Temperaturschwankungen der beiden Thiere verhalten sich folgendermaassen:

Versuche.

Kaninchen XII. Körpergewicht: 1330 g.

15. IV. 1910. Intravenöse Injection von 1,0 ccm Anthracoides.

Nach 1	Stunde	Temperaturdifferenz von . .	+ 1,0° (+ 1,7°)
„ 2	„	„ „ . .	+ 0,5° (+ 1,3°)
„ 4½	„	„ „ . .	— 0,3° (+ 0,4°)
„ 6	„	„ „ . .	0° (+ 0,7°)

16. IV. Nahezu normal.

Kaninchen VI. Körpergewicht: 2080 g.

15. IV. 1910. Intravenöse Injection von 1,0 ccm Anthracoides.

Nach 1	Stunde	Temperaturdifferenz von . . .	+ 1,1°
„ 2	„	„ „ . . .	+ 0,7°
„ 4½	„	„ „ . . .	+ 1,6°
„ 6	„	„ „ . . .	+ 2,0°
16. IV. Vormittags		„ „ . . .	— 2,5°. Exitus.

V. Staphylokokken.

Versuche über die Fieberwirkung von Eitererregern, sei es im virulenten oder im abgetödteten Zustand, wurden von Donath (16) und Charrin (3) bereits früher angestellt. Sie erstreckten sich auf Streptococcus pyogenes, Streptococcus erypsipelatis und Staphylococcus aureus. Lösliche Producte von Streptococcus riefen bei Kaninchen stets Fieber hervor (Charrin), während nach Donath bei virulenten Culturen nicht jedesmal Temperatursteigerung beobachtet wurde. Ferner fand Charrin die merkwürdige Thatsache, dass Bouillonculturen von Streptococcus erysipelatis beim Kaninchen nicht höheres Fieber hervorrief als gewöhnliche Kalbfleischbrühe. Die gleichen Culturen von Staphylococcus aureus sollen sogar beim Kaninchen weniger temperatursteigernd wirken als Kalbfleischbrühe. Donath konnte bei Kaninchen mit 17—20 ccm Bouilloncultur von Staphylokokken stets Fieber erzeugen.



Unsere Versuche mit Eitererregern erstreckten sich nur auf Staphylokokken und zwar wurde nur mit Hunden experimentirt.

			Temp.-Diff.
Hund XIII	subcutan inj.	5,0 ccm	+ 0.5 °
Hund XVI	intrav. inj.	5,0 ccm, sofort Collaps und Exitus.	
Hund XXV	intrav. inj.	8,0 ccm	+ 1,7 °
Hund XVIII	intrav. inj.	4,0 ccm	+ 3,1 °

Aus der Tabelle ergiebt sich, dass die Fieberwirkung bei den benutzten Thieren eine ganz verschiedene ist. Bei Hund XVI erfolgte auf 5,0 ccm sofortiger Tod; allerdings war dieses Thier nur 4,5 kg schwer. Ein anderer Hund (XIII), der zwar nur subcutan injicirt wurde, reagirte nur mit einer kleinen langsamen Steigerung bis zum Abend um wenige Zehntel Grade. Die beiden letzten Hunde bekamen raschansteigendes, beträchtliches Fieber, der letzte sogar in einer bisher noch in keinem Versuch gesehenen Höhe. Die Allgemeinerscheinungen der beiden letzten Hunde waren ohne Bedeutung.

Versuche.

Hund XIII. Körpergewicht 13000 g.

25. VI. 1910. Subcutane Injection von 5,0 ccm Staphylokokken.

Nach $1/2$ Std. Temperaturdifferenz von 0 °
" $1^1/_2$ " " " + 0,3 °
" 3 " " " + 0,1 °
" 4 " " " + 0,3 °
" 5 " " " + 0,5 °

26. VI. Kleine unwesentliche Temperaturerhöhung.

Hund XVI. Körpergewicht 4550 g.

29. VII. 1910. Intravenöse Injection von 5,0 ccm Staphylokokken.
Sofort nach der Injection Collaps und Exitus.

Hund XXV (Fox). Körpergewicht 10500 g. (Siehe Tafel XX, Figur 31.)

30. VII. 1910. Intravenöse Injection von 8,0 ccm Staphylokokken.

Nach $1/2$ Std. Temperaturdifferenz von + 0,6 °
" 2 " " " **+ 1,7 °**
" $4^1/_4$ " " " + 1,3 °
" $6^1/_4$ " " " + 0,7 °

31. VII., 10 Uhr Vorm. Temperaturdifferenz von + 1,0 °
7 " Nachm. " " + 0,9 °

1. VIII. Temperaturdifferenz + 0,7 °
2. VIII. " + 0 °

Hund XVIII. Körpergewicht 6300 g. (Siehe Tafel XIX, Figur 32.)

4. VIII. 1910. Intravenöse Injection von 4,0 ccm Staphylokokken.

Nach $3/4$ Std. Temperaturdifferenz von + 0,4 °
" $1^3/_4$ " " " + 2,5 °
" 3 " " " **+ 3,1 °**
" $4^1/_4$ " " " + 2,2 °
" $5^1/_2$ " " " + 1,5 °
" $6^3/_4$ " " " + 0,7 °
" $8^1/_4$ " " " + 0,4 °
" $9^3/_4$ " " " + 0,4 °



5. VIII., 10 Uhr Vorm. Temperaturdifferenz von — 0,3 °
12 „ Mittags „ „ — 0,2 °
7 „ Nachm. „ „ + 0,1 °

VI. Tuberkelbacillen.

Wir verzichten darauf, die zahlreichen Versuche mit Tuberkulin an Thieren wiederzugeben, weil sie für unsere Fragestellung keine einwandsfreie Beurtheilung erlauben. Wir gehen daher sofort zur Mittheilung unserer Versuche über. Wir stellten dieselben mit Tuberkelbacillenproteinen an, machten aber zum Vergleich doch auch einige Versuche mit Tuberkulin. Bei den letzteren ging von den Kaninchen, welchen 2—6,0 ccm Tuberkulin injicirt wurde, das eine mit 6,0 ccm sofort zu Grunde. Das andere bekam auf 2,0 ccm nur geringe Steigerung, bei der Reinjection mit der doppelten Menge nicht viel mehr. Ein Hund reagirte auf intraperitoneale Injection von 5,0 ccm mit keiner Spur von Fieber, während bei der intravenösen Reinjection verhältnissmässig beträchtliche Temperatursteigerung auftrat. Dieses Fieber ging schon nach 1 Stunde wieder staffelförmig zurück.

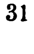
Eine ganz andere Wirkung sowohl in Bezug auf Fieber wie auf Allgemeinreaction konnte erzielt werden bei intravenöser Injection von Tuberkelbacillen-Protein. v. Dungern (12) brachte es durch intravenöse Einverleibung von lebenden Tuberkelbacillen beim Kaninchen zu einer Temperaturerhöhung von 1,5 °.

Wir stellen verschiedene Versuche an Hunden an. Bei Hund XIX erzielten wir mit der geringen Menge von 0,01 ccm Tuberkelbacillenendotoxin sowohl hohes Fieber als auch eine sehr schwere Krankheitserscheinung. Derselbe Hund bekam nach 7 Tagen eine zweite Injection von 0,1 g getrockneter und zerriebener Tuberkelbacillen Höchst und reagirte darauf mit einer weit höheren Temperatursteigerung wie das erste Mal. Ein zweiter Hund (XXVI) erhielt ferner cytolysirte Tuberkelbacillen, worauf das höchste Fieber eintrat, das wir bei diesen Versuchen sahen.

Versuche.

Kaninchen XIII. (Siehe Tafel XIX, Figur 33.)
18. III. 1910. Intravenöse Injection von 6,0 ccm Tuberkulin.
Sofort nach der Injection Tod.

Kaninchen IV. Körpergewicht 1950 g. (Siehe Tafel XVII, Figur 34.)
10. III. 1910. Intravenöse Injection von 2,0 ccm Tuberkulin.
Nach 2 Std. Temperaturdifferenz von + 0,2 ° (+ 0,5 °)
„ 4 „ „ „ + 0,4 ° (+ 0,7 °)
„ 6 „ „ „ + 0,4 ° (+ 0,7 °)
„ 8 „ „ „ + 0,4 ° (+ 0,7 °)
11. III. Nahezu normal.
21. III. Intravenöse Reinjection von 4,0 ccm Tuberkulin.
Nach 5 Min. Temperaturdifferenz von — 0,1 °
„ 2 Std. „ „ + 0,4 °
„ 4 „ „ „ + 0,9 °
„ 5 „ „ „ + 0,5 °
„ 6 „ „ „ + 0,5 °
22. III., 9 Uhr Vorm. Temperaturdifferenz von + 0,1 °





Hund II (Schnauz). (Siehe Tafel XVII, Figur 35.)

3. III. 1910. Intraperitoneale Injection von 5,0 ccm Tuberkulin.
Nach ca. 1 Std. Temperaturdifferenz von — 0,5 °,
dann wieder so ziemlich normal.

8. III. Intravenöse Reinjection von 5,0 ccm Tuberkulin.

Nach 1 Std.	Temperaturdifferenz	von	+ **1,5** °
„ 3 „	„	„	+ 1,0 °
„ 5 „	„	„	+ 1,0 °
„ 7 „	„	„	0 °

Hund XIX (Dogge). Körpergewicht 9350 g. (Siehe Tafel XX, Figur 36.)

6. VIII. 1910. Intravenöse Injection von 0,01 Tuberkelbacillenendotoxin.

Nach ½ Std.	Temperaturdifferenz	von	— 0,4 °
„ 1¾ „	„	„	— 0,5 °
„ 3¾ „	„	„	+ 0,8 °
„ 5¼ „	„	„	+ **1,4** °
„ 7¼ „	„	„	+ 0,3 °

7. VIII., 10 Uhr Vorm. wieder normal.

13. VIII. Intravenöse Injection von 0,1 g Tuberkelbacillen (getrocknet und zerrieben).

Nach 1 Std.	Temperaturdifferenz	von	+ 1,0 °
„ 2 „	„	„	+ 0,9 °
„ 3 „	„	„	+ **2,6** °
„ 4 „	„	„	+ 2,5 °
„ 7 „	„	„	+ 1,1 °

14. VIII., 10 Uhr Vorm.	Temperaturdifferenz	von	— 0,1 °
12 „ Mittags	„	„	+ 0,4 °
5 „ Nachm.	„	„	+ 0,3 °

Hund XXVI (Pinscher). Körpergewicht 6000 g. (Siehe Tafel XX, Figur 37.)

18. VIII. 1910. Intravenöse Injection von Tuberkelbacillenendotoxin.

Nach ½ Std.	Temperaturdifferenz	von	+ 0,7 °
„ ¾ „	„	„	+ 1,5 °
„ **3** „	„	„	+ **2,0** °
„ 5 „	„	„	+ 2,0 °
„ 8 „	„	„	+ 1,2 °
„ 9 „	„	„	+ 1,0 °

19. VIII., Vorm.	Temperaturdifferenz	von	— 0,7 °
20. VIII., „	„	„	— 1,4 °

Wie wir bereits Eingangs der Arbeit in einer Fussnote bemerkten, war dieselbe schon 1910 druckfertig geschrieben. Kurze Zusammenfassungen erschienen im September 1910 an anderer Stelle, worin die Thatsachen festgelegt sind (14, 15). Die ausführliche Veröffentlichung des experimentellen Materiales verzögerte sich aus äusseren Gründen. Inzwischen sind die Fieberarbeiten von Vaughan und Wheeler (13, 14) und namentlich von Friedberger (16, 17, 18) erschienen, deren Beobachtungen im allgemeinen sich mit den unseren decken.

Die Versuche zeigen die mannigfache Beeinflussung der Körpertemperatur durch parenterale Zufuhr von Eiweiss und vor allem von seinen Spaltproducten. Wir bemerken ausdrücklich, dass wir keineswegs



die Ansicht theilen, als ob das Fieber in der Regel der Ausdruck einer Anaphylaxie sei. Für uns liegen die Dinge so, dass das Auftreten gewisser Eiweissabbauproducte im Kreislauf Temperaturänderungen herbeiführen, wie es auch bei der Anaphylaxie der Fall sein kann, wie es aber ganz allgemein einer bestimmten intermediären Störung des Eiweissstoffwechsels entspricht. Wir sind mit Heubner (19, 20) der Ansicht, dass diese Eigenschaft der Eiweissspaltproducte mit der specifischen Gefässwirkung zusammenhängen dürfte, eine Erklärung, welche durch die neuen Befunde von Carl Jacoby (22) eine interessante Beleuchtung erfährt. Damit sind aber die Ursachen der Fieberentstehung keineswegs erschöpft. Darauf haben auch Heubner (20) und Rolly (21) neuerdings energisch hingewiesen, auch Lüdke (23, 24) vertritt diese Auffassung. Namentlich Heubner bringt interessante Beispiele dafür, dass auch durch anorganische und andere Stoffe Temperatursteigerungen veranlasst werden. Wir selbst konnten in früheren Versuchen zeigen, dass durch wiederholte Einverleibung z. B. von Paal'schem colloidalen Platin (32) intensiver Temperatursturz hervorgerufen werden kann. Kleinere Dosen machen Temperatursteigerung. Manche Erscheinungen deuten darauf hin, dass durch diese Stoffe eine Aenderung chemischer Zellfunctionen veranlasst wird, welche secundär zum Auftreten von temperaturbeeinflussenden Stoffen Veranlassung geben können. So können wiederum Eiweissspaltproducte als Ursachen in Frage kommen.

Literatur.

1. M. N. Gamaléia, Sur la destruction des microbes dans les organismes fébricitants. Annal. de l'institut Pasteur. 1888. Tome 12. p. 229.
2. Charrin und Ruffer, Mécanisme de la fièvre dans la maladie pyocyanique. C. r. de la soc. de biol. 1889. p. 63.
3. Charrin, Sur les élévations thermiques. Arch. de physiol. 1889. p. 683.
4. Einschlägige Literatur siehe bei Rouquès, Substances thermogènes. Paris 1883.
5. H. Buchner, Ueber die Hemmung der Milzbrandinfection und über das aseptische Fieber. Berl. klin. Wochenschr. 1890. S. 216.
6. Derselbe, Robert Koch's Heilverfahren gegen Tuberculose und die sich zunächst anknüpfenden experimentellen Aufgaben. Münch. med. Wochenschr. 1891. No. 3. S. 45.
7. Krehl und Mathes, Versuch über die Erzeugung von Fieber bei Thieren. Arch. f. exp. Path. und Pharm. 1895. Bd. 35. S. 222.
8. Dieselben, Ueber die Wirkung der Albumosen verschiedener Herkunft, sowie einiger diesen nahestehender Substanzen. Ebenda. 1895. Bd. 36. S. 437.
9. Matthes, Ueber die Wirkung einiger subcutan einverleibter Albumosen auf den thierischen, in Sonderheit auf den tuberculös inficirten Organismus. Archiv f. klin. Med. 1895. Bd. 54. S. 39.
10. Ott und Colmar, Pyrexial Agents Albumose, Peptone and Neurin. Journ. of Physiol. VIII. 1887.
11. Serafini, 1887, cit. nach Rouquès, Substances thermogènes.
12. v. Dungern, Zeitschr. f. Hygiene. Bd. 18.
13. Sirotinin, Die Uebertragung von Typhusbacillen auf Versuchsthiere. Ebenda. Bd. 1. S. 465.
14. Bouchard, cit. nach Rouquès, Substances thermogènes.



15. Klemperer, Die Beziehungen verschiedener Bakteriengifte zur Immunisirung und Heilung. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 20.
16. Donath, Ueber fiebererregende Bakterienproducte. Ref. in Centralbl. f. allgem. Path. u. path. Anat. Bd. 5. 1894.
17. Paulsson, Ueber die Ursachen des Fiebers. Dissert. Jena 1895.
18. Vaughan und Wheeler, Journ. of infect. diseases. 1907. Vol. 4. p. 476.
19. C. Vaughan, Victor C. Vaughan. Ir. und John H. Wrigt, The ferment produced in Protein sensitization. Z. f. Immunitätsf. 1911. Bd. 11. S. 673.
20. A. Schittenhelm und W. Weichardt, Ueber die Rolle der Ueberempfindlichkeit bei der Infection und Immunität. I. Mitth.: Münch. med. Wochenschr. 1910. No. 34. II. Mitth.: Ebenda. 1911.
21. A. Schittenhelm und W. Weichardt, Ueber die Aenderung biologischer Eigenschaften von Eiweisskörpern bei verschiedenartigem Abbau. Centralbl. f. d. ges. Physiol. und Path. d. Stoffw. 1910. Neue Folge. Jahrg. 5. S. 641 (1. Septemberheft).
22. Friedberger und Mita, Berl. klin. Wochenschr. 1910. No. 42.
23. Dieselben, Die anaphylaktische Fieberreaction. Z. f. Immunitätsf. 1911. Bd. 10. S. 216.
24. Friedberger u. Bethas, Ueber den Einfluss des Fieberstiches auf normale Amboceptoren und das Complement beim Kaninchen. Ebenda. 1911. Bd. 12. S. 29.
25. Is. Fornet und W. Heubner, Versuche über die Entstehung des Sepsins. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 1911. Bd. 65. S. 428.
26. W. Heubner, Ueber Fieber nach intravenösen Injectionen.
27. Fr. Rolly, Ueber Entstehung, Wesen und Bedeutung des Fiebers. Deutsche med. Wochenschr. 1911. No. 46 u. 47.
28. Carl Jacoby, Ueber die Beziehungen der Blutdrüsen zu den Lymphräumen mit besonderer Berücksichtigung der Hypophysis und der Gehirnventrikel als Theile des Wärmeregulationsapparates. Therap. Monatsh. 1911. H. 5. S. 291.
29. Lüdke, Ueber Ursachen und Wirkungen der Fiebertemperatur. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderh. 1909. Bd. 4. S. 493.
30. Lüdke und Sturm, Klinische und experimentelle Untersuchungen über Genese und Verlauf des Fiebers. Arch. f. klin. Med. 1911. Bd. 100. S. 576.
31. Fr. Kraus, Fieber und Infection. In v. Noorden's Handb. der Path. des Stoffw. II. Aufl. 1. Bd. Berlin 1906.
32. W. Weichardt, Ueber Ermüdungsstoffe. Stuttgart 1910. Ferd. Enke.



XXIX.

Aus der Königlichen Universitätspoliklinik zu Berlin
(Director: Geh. Med.-Rath Prof. Dr. Goldscheider).

Yohimbin-Spiegel als Blutdruckmittel, verglichen mit Nitroglycerin.

Ein Beitrag zur Bewerthung spontaner und künstlicher Druckbewegungen.

Von

Alfred Pongs.

(Hierzu Tafel XXI—XXIV und 4 Curven im Text.)

I.

Im Juniheft der Therapeutischen Monatshefte 1910 empfahlen F. Müller und Fellner (1) ein neues „druckherabsetzendes Gefässmittel“ Vasotonin, eine Doppelverbindung eines Yohimbinsalzes mit Urethan[1]), die, befreit von der Athmungs- und Sexualwirkung des Yohimbin, zweifellos dessen peripheren Angriffspunkt und Unschädlichkeit für den Kreislauf (in medicinalen Dosen) besass. Als Indication waren angegeben Zustände vorübergehender und dauernder arterieller Hypertension. Die von Fellner zugleich veröffentlichten Fälle liessen als grössten Vorzug des Mittels eine Dauerwirkung erkennen, wie sie älteren Gefässmitteln ja leider nicht zukommt. Und diese Angabe erschien um so bedeutsamer, als das Yohimbin im Thierversuch eine derartige Dauerwirkung nicht zeigt, wenigstens nicht in medicinalen Dosen. Ich lasse die Ergebnisse des Thierexperimentes hier folgen.

Vor Allem die Blutdrucksenkung nach nicht toxischen Dosen war bisher im Thierversuch als sehr kurzdauernd erwiesen. Solche kurzen Senkungen, unmittelbar nach der Injection einsetzend und gefolgt von geringem Anstieg, fand bereits Poltawzeff (2) 1903, während er für toxische Dosen Oberwarth's (3) Mittheilungen bestätigen konnte, dass hier der Druck continuirlich bis zum Tode des Thieres absinkt. Auch Strubell (4) berichtet 1906 von dem schnellen Ausgleich eines prompt eintretenden Abfalles, wenn es sich um medicinale Dosen handelt. Das reichste Material aber verdanken wir F. Müller selbst (5), dessen wichtigste Protokolle hier wiedergegeben seien: so ausführlich deshalb, weil Fellner von einer „fast photographischen Uebereinstimmung“ zwischen diesen Thierkurven und seinen Aufnahmen am Menschen spricht.

1) Betreffs der chemischen Natur des Vasotonins verweise ich auf die Controverse zwischen Spiegel (1a und b) und F. Müller (1c und d).



1. Hund von 7000 g (Diagr. A, S. 97 und Protokoll S. 125).

Druck 4 Min. vor Injection	140	
2 „ „ „	143;	Injection von 0,003 mg pro Kilo
nach 15 Sek.	143	
„ 1 Min.	150	
„ $1\frac{1}{2}$ „	150	
„ 3 „	135;	Injection von 0,014 mg pro Kilo
„ 10 Sek.	108	
„ 1 Min. 15 Sek. . .	144	
„ 1 „ 45 „ . .	151	
„ 2 „ 30 „ . .	147	
„ 3 „	142	

2. Hund von 9000 g (S. 101; nach den Curven reconstruirt).

11 Uhr 30 Min. 0,001 mg pro Kilo — ohne Effect
11 „ 50 „ 0,001 „ „ „ — „ „
11 „ 55 „ 0,005 „ „ „ — „ „
12 „ 10 „ 0,01 „ „ „ — minimale Senkung ca. 20 Sek. lang.
12 „ 46 „ 0,2 „ „ „ — Abfall; nach 1 Min. Rückkehr zur Norm.

3. Hund von 6000 g (Diagr. C, S. 102 und Protokoll S. 126).

12 Uhr 16 Min.	154;	Injection von 0,0033 mg pro Kilo
nach 1 Min.	159	
„ $2\frac{1}{4}$ „	161	
„ $2\frac{3}{4}$ „	161	
„ 5 „	166	
12 Uhr 27 Min.		Injection von 0,017 mg pro Kilo
nach $\frac{1}{2}$ Min.	131	
„ $1\frac{1}{2}$ „	173	
„ 2 „	174	
„ $2\frac{1}{2}$ „	174	
„ 7 „	172	
12 Uhr 41 Min.		Injection von 0,17 mg pro Kilo
nach 15 Sek.	117	
„ $1\frac{1}{4}$ Min.	161	
„ $1\frac{3}{4}$ „	175	
„ $2\frac{1}{2}$ „	175	
„ $3\frac{3}{4}$ „	175	
„ 5 „	175	
„ 6 „	174	

4. Hund von 9000 g; Verlauf reconstruirt nach den Curven S. 104.

12 Uhr 14 Min.	163;	Injection von 0,022 mg pro Kilo
nach ca. 20 Sek.	103	
„ „ 45 „	160	
12 Uhr 33 Min.	166;	Injection von 0,11 mg pro Kilo
nach 20 Sek.	110	
„ ca. 40 Min.	115	
„ 1 Min.	156	
12 Uhr 48 Min.	170;	Injection von 0,22 mg pro Kilo
nach 20 Sek.	100	
„ 1 Min.	150;	auf dieser Höhe bleibt der Druck ca. 2 Min. lang; ob länger gemessen wurde, ist nicht zu ersehen.

5. Hund von 7600 g; nach den Curven S. 105 und 107.

nach Injection von 0,0026 mg pro Kilo, keine Druckwirkung
„ „ „ 0,013 „ „ „ Abfall, der nach 1 Min. ausgeglichen ist.

6. Hund von 8000 g S. 106 und Protokoll 5, S. 127.

11 Uhr 55 Min.	132	
11 „ 56 „	132	
11 „ 57 „		Injection von 0,0025 mg pro Kilo
nach 1 Min.	132	
12 Uhr 20 Min.		Injection von 0,0125 mg pro Kilo
nach 1 Min.	116	
„ 2 „	127	

nach 3½ Min.	140
„ 5 „	136
„ 10 „	127
„ 15 „	132
„ 18 „	130
„ 23 „	133
„ 33 „	132
„ 39 „	134

7. Hund: sehr fett; Gewicht nicht angegeben, sodass die Dosen nicht pro Kilo berechnet werden können. Diagr. D, S. 106 und Protokoll 6, S. 127.

12 Uhr 5 Min.	145
12 „ 20 „	141; Injection von 0,0001 mg
nach 40 Sek.	134
„ 2½ Min.	141
„ 8½ „	141
„ 16 „	141
„ 21 „	145; Injection von 0,0005 mg
„ ½ „	123
„ 1¼ „	134
„ 1¾ „	141
„ 2 „	146
„ 2½ „	158
„ 3 „	157
„ 5 „	160
„ 7 „	154
„ 8 „	158

Aus diesen Zahlen geht hervor, dass beim Hunde sogar Dosen von 0,05—0,1 mg pro Kilogramm (bei intravenöser Einspritzung) einen Druckabfall machen von nicht länger als 1—1½ Minuten Dauer, auf den zuweilen ein Anstieg über den Anfangswerth hinaus folgt (siehe Hund Nr. 4, Injection von 0,11 mg pro Kilogramm; bei geringeren Dosen Nr. 3 u. 7); die Dauer des nachfolgenden Anstieges ist nie zeitlich begrenzt worden. Diese Dosis von 0,05—0,1 mg pro Kilogramm bedeutet aber nach Müller's eigener Angabe das Mehrfache dessen, was als therapeutische Dosis beim Menschen angewendet wird[1]).

Auf etwas längere Zeit erstreckt sich dagegen im Thierexperiment der Yohimbineinfluss auf die Blutvertheilung. Was zunächst die Erweiterung der Genitalgefässe anlangt, so berichtet schon A. Loewy (6), der sie zuerst beobachtet hat, ausführlich über den zeitlichen Ablauf: nach subcutaner Injection von 0,5 mg pro Kilogramm beim Hund lässt der Erfolg 8—15 Minuten auf sich warten; dann schwillt der Penis innerhalb weniger Minuten an und hält sich so unter geringen Volumschwankungen bis zu einer Stunde und darüber. — Von grossem Interesse ist ferner, was A. Loewy in der gleichen Arbeit über die Wirkung gehäufter Dosen angiebt. Er spritzte Katern und Kaninchen 4 Wochen lang täglich 0,005 mg ein, „und es wiederholte sich täglich dasselbe Bild“: eine Abnahme der Erscheinung trat nicht ein, ebenso wenig aber auch eine Zunahme. Von einer Cumulirung der Gefässwirkung kann also beim Thier nicht die Rede sein. — Es steht das nicht in Widerspruch zu den Ergebnissen von Daels (7), Holterbach (8) und De-

1) Müller a. a. O. S. 82. Anmerkung: Die subcutane Dosis (0,1 mg pro Kilogramm beim Hund, 0,01 mg intravenös) . . . . entspricht der beim Menschen therapeutisch verwendeten (½—1 ccm einer 1proc. Lösung).

wulf (9), die bei brunstfähigen Thieren eventuell dauernde Hyperämie und Brunstzustände auslösen konnten; das sind ja sicherlich keine reinen Gefässwirkungen. Von diesen Versuchen kommen hier lediglich diejenigen von Daels in Betracht, die an jungen Hündinnen und an nicht brunstfähigen älteren Hündinnen vorgenommen sind (Versuche 2 und 3). Bei beiden war das Resultat der klinischen Beobachtung und der Section des Genitalapparates durchaus negativ.

Aber das Gefässgebiet des Genitaltractes ist keineswegs allein betroffen. Die oben citirte Müller'sche Arbeit (5) beschäftigt sich auch mit onkometrischen Messungen, deren Werth noch erhöht wird durch gleichzeitige Bestimmung der Stromgeschwindigkeit. Da fand sich denn (nach Dosen bis zu 0,05 pro Kilogramm beim Hund) ausser der Volumzunahme des Penis noch eine Zunahme der Extremitäten und der Nieren, indess die Milz ein geringeres Volumen aufwies. Die Dauer ist nicht immer abgegrenzt worden: sicher ging die Volumzunahme oft über die Untersuchungszeit (1/4 Stunde) hinaus. Dies vermehrte Volumen konnte aber nur von einer Erweiterung der Strombahn herrühren und nicht etwa von gesteigerter Lymphexsudation, denn die Strömungsgeschwindigkeit blieb vermehrt.

Für die Gefässe der Schädelkapsel hatte Strubell (4) 1906 bereits Aehnliches gefunden. Der erhöhte Druck im Cavum cranii „hielt nach medicinalen Gaben sehr lange an, beträchtlich länger als die begleitende Drucksenkung". Strubell führt die nach grösseren Dosen beobachteten centralen Reizerscheinungen auf Blutüberfüllung des Gehirns zurück.

Solche centrale Reizerscheinungen, wie überhaupt alle Yohimbinwirkungen mit centralem Angriffspunkt interessiren in diesem Zusammenhang nicht. Erwähnt sei nur, dass ein beim Thier besonders ausgeprägtes Symptom, die Steigerung der Erregbarkeit des Athemcentrums schon nach den kleinsten Dosen (5), die eigentliche Veranlassung zu dem Urethanzusatz zum Yohimbin bot; Vasotoninkurven aus der späteren Veröffentlichung Müller's (1) zeigen keine erregte Athmung mehr.

Soweit die Unterlagen des Thierversuches, was Blutvertheilung und Blutdruck anbetrifft. Zu erwarten war also beim Menschen eine ganz kurzdauernde Drucksenkung mit eventuell folgendem Anstieg; und ferner eine Blutüberfüllung gewisser Gefässprovinzen auf Kosten anderer Bezirke. Wie stellt sich demgegenüber die Erfahrung beim Menschen, und vor Allem, wie weit haben die eventuell auftretenden physiologischen Veränderungen Einfluss auf die subjectiven Beschwerden des Patienten? Es haben sich seit jener Empfehlung des Vasotonins eine Reihe von Autoren mit diesen beiden Fragen befasst, die bald mehr die physiologische, bald mehr die therapeutische Seite im Auge hatten. Eine tabellarische Zusammenstellung gestattet wohl den besten Ueberblick über das vorliegende Material.

Tabelle I. **Gefässerweiterung** (nach 1 ccm Vasotonin).

I. Extremitäten.

1. Fellner (1). 4 Patienten gemessen:

Bei sämmtlichen als Dauereffect eine beträchtliche Zunahme der Durchströmungsmenge.



2. Stähelin (10). 2 Patienten gemessen:
   Bei einem Patienten Messung im Anschluss an die Injection: bereits nach 9 Minuten eine vermehrte Blutfülle im Arm.
   Bei einem zweiten Patienten ist nach 2 und nach 8 Stunden gemessen. Stähelin schliesst aus der Vergrösserung der Einzelpulse auf eine verminderte Gefässspannung, die darnach also noch 8 Stunden nach der Injection bestände. — Auch Höhe und Form der Pulscurve des Sphygmogramms erweisen sich nach 8 Stunden noch verändert.
3. Hirschfeld (11). Nach 3 Minuten bereits Anstieg der Volumcurve.

II. Cavum cranii.

Hirschfeld (11):

Bei einem Patienten mit Schädeldefect wurde zugleich mit der Aufnahme des Armvolums das Verhalten des Hirnvolums festgestellt: nach drei Minuten Anstieg bis zu 15 Minuten, mit Verdoppelung der Pulsausschläge; in weiteren 25 Minuten keine Senkung.

Daraus, dass von der 10. Injection ab die Effecte immer kleiner werden, schliesst Hirschfeld auf einen Dauerzustand maximaler Dilatation, da er eine Gewöhnung an das Mittel für ausgeschlossen hält.

Die beiden ersten Tabellen erweisen zunächst unzweideutig, dass man physiologische Veränderungen am Gefässapparat auch beim Menschen findet. Wie verhalten sich diese Befunde zu denen der Thierversuche?

Für den Vergleich der Druckcurven kommen natürlich nur die ersten Stunden nach Injection in Betracht. Hier sind die Angaben der Autoren so wechselvoll, dass ich vorläufig auf eine Analyse verzichten will. Wichtiger ist ja auch der Druckbefund lange Zeit, 6—24 bis 48 Stunden post injectionem. Es scheint da eine erstaunliche Nachwirkung und nach mehrfachen Dosen eine förmliche Cumulirung dieser Wirkung stattgefunden zu haben, für die das Thierexperiment nicht den geringsten Anhaltspunkt geboten hatte. Dies völlig neue Ergebniss klinischer Beobachtung ist um so kritischer aufzunehmen, als ja doch mit der Dauer der Beobachtungszeit die Zahl der Fehlerquellen bedenklich anwächst.

Eine weit vollständigere Analogie zum Thierversuch liefern die Untersuchungen der Gefässfüllung. Ganz programmmässig traten [in dem Versuch Stähelin's (10) am Arm-Plethysmographen] 9 Minuten nach der subcutanen Injection vom 1 ccm Vasotonin grössere Pulsausschläge hervor, und die Curve im Ganzen hob sich auf ein höheres Niveau. Die länger ausgedehnten Versuche Hirschfeld's (11) mit dem Hirnplethysmographen (Patient mit Schädeldefect) bringen insofern eine Ergänzung, als hier die Höhe der Wirkung nach 15 Minuten erreicht war und sich das Hirnvolumen bis zum Ende des Versuches (ca. 25 Minuten lang) so hielt. — Schwieriger war es, über die Dauer der Gefässerweiterung Aufschluss zu gewinnen, weil sich vergleichbare Werthe hier kaum geben lassen. Immerhin, Stähelin fand noch nach 8 Stunden eine Vergrösserung der Einzelpulse im Plethysmographen, und mit minutiöser Sorgfalt aufgenommene Sphygmogramme zeigten gleichfalls nach 8 Stunden noch gewisse Veränderungen. Man wird also annehmen dürfen, dass der stundenlangen Gefässwirkung beim Hund eine noch länger anhaltende Wirkung beim (gefässkranken) Menschen entspricht. Darüber hinausgehende Angaben aber über eine Dauerwirkung nach wiederholten Dosen (Fellner) erscheinen bei der Unsicherheit der Methode zu wenig gestützt; und Hirschfeld's Folgerungen sind gleichfalls ungewisser Natur.



Tabelle II. **Druckwirkung.**

	1—3 Stunden post inject.	6—24—48 Stunden post inject.	Dauerwirkung resp. Wirkung gehäufter Dosen.
1. Fellner (1) 15 meist klinische Patienten, Auswahl aus 30 Fällen, darunter 7 Hypertensionspatienten, die längere Zeit behandelt wurden. Bei klinischen Pat. täglich 1 ccm, „ poliklin. „ jeden 2. Tag 1 ccm Vasotonin, 20—30 Injectionen.	Keine Protokolle.	—	Bei allen 7 Hypertensionspatienten nach gehäuften Dosen Druckabfall um 15 bis 55 mm; dauernd.
2. Stähelin (10) 35 poliklinische Patienten; meist Einzeldosen von 1 ccm Vasotonin; etwa 10 mal gehäufte Dosen.	19 Fälle; 2 mal halbstündlich, dann stündlich gemessen. Bei 8 Pat. Abfall um 15—25 mm (1 mal sogar 40 „) „ 4 „ kein Effect. „ 7 „ Anstieg um 15—48 mm.	31 Fälle gemessen. Bei 16 Pat. Abfall um 10—30 mm (resp. 2 mal über 50 mm). bei 14 Pat. kein Effect resp. geringer Anstieg.	8 Fälle untersucht. Bei 4 Pat. durch gehäufte Dosen Dauerabfall um 30 bis 50 mm Hg.
3. Rosendorff (12) 20 klinische Patienten; wiederholte Dosen von 1 ccm Vasotonin.	18 Fälle; stündlich gemessen. Bei 5 Pat. Abfall um 5—20 mm (bei 4 davon Vasot. im Anfall eingespritzt). Bei 7 Pat. Anstieg um 5—15 mm, sonst kein Effect.	14 Fälle gemessen. 5 Pat. zeigten nach 24 Std. Abfall um 10—40 mm auf etwa 3 Tage.	12 Fälle gemessen. Bei 3 Pat. dauernder Abfall um 10—20 mm.
4. Schattenstein (13) 12 poliklinische Fälle; bis zu je 18 Inj. von 1 ccm Vasotonin.	—	—	10 Fälle gemessen. Bei 8 Pat. ist der Druck um 10—30 mm herabgesetzt nach gehäuften Dosen; 1 mal um 50 mm.
5. Benecke (14) 10 klinische Fälle; gehäufte Injectionen von 1 ccm Vasotonin.	—	—	Bei 9 Fällen machen gehäufte Dosen 6 mal Abfall um 20 bis 50 mm.
6. Jakobsohn (15) 6 poliklinische Fälle ohne Hypertension; 1 Std. post inject. gemessen.	Wechselnder Erfolg: Anstieg / Abfall / Kein Effect Pat. I 8 × 5—15 mm / 2 × 7 mm / 2 × „ II 13 × 5—22 „ / 1 × 15 „ / 5 × „ III — / 2 × 7—8 „ / 3 × „ IV 2 × 9—10 „ / 1 × 15 „ / 10 × „ V 1 × 12 „ / — / 2 × „ VI 3 × 7 „ / — / —	—	—

Die dritte Tabelle endlich scheint auf den ersten Blick ein überaus günstiges Ergebnis zu liefern; weist doch jeder Autor darnach ein Anzahl von Erfolgen, ja Dauererfolgen auf. In Wirklichkeit stellt sich die Sachlage etwas anders dar. Es hängt das damit zusammen, dass eine kurzgefasste Zusammenstellung unmöglich alle Einschränkungen widerspiegeln kann, die sich aus dem Einzelfall ergeben und z. Th. auch schon von den Autoren selbst hervorgehoben sind. Derartige Einschränkungen müssen darum hier in Form einer kurzen Kritik zu Worte kommen.

Bei allen klinischen Patienten spielen Bettruhe und diätetisches Regime eine grosse Rolle, unter Umständen eine grössere als irgend ein Medikament es vermöchte. So fasst z. B. auch Rosendorff (12) die drei Anginen, die in der Tabelle als Dauerfolge notirt werden mussten (Patient Nr. III, VII und VIII; bei Patient III meist Morphium 0,01 mit Vasotonin, daneben anfangs Digalen), keineswegs als sichere Beweise einer günstigen Vasotoninkur auf; unter seinen 7 Fällen ist kein einziger unzweideutiger Erfolg. Wieviel übrigens Bettruhe und leichte Diät oft gerade bei Angina pectoris ausmachen, sah ich selbst an drei Patienten, die zur Vasotonin- resp. Yohimbinbehandlung auf unsere klinische Station aufgenommen waren: die Anfälle schwanden nach den ersten Tagen spontan. — Dass auch andere Medicamente an der Besserung manchmal mitgeholfen haben, sei nebenher erwähnt. So berichtet Fellner bei Besprechung eines Falles, dass er die gleichzeitige Application von Vasotonin mit Digalen (drei Mal täglich 20 Tropfen, eine Woche lang) zweckmässig gefunden hat. Das glaubt man gern.

Man wird natürlich diesen klinischen Fällen die poliklinischen als sicherere Zeugen gegenüber stellen. Aber auch da ist Vorsicht sehr am Platze. Die Patienten stellen oft während der Behandlung ihre Berufsthätigkeit ein und unterstützen die Kur durch völlige Ruhe. Und vor allem: die Leute werden, wenn es sich um eine wissenschaftliche Arbeit handelt, mit einer liebevollen Sorgfalt, mit einem Opfer an Zeit und Kosten behandelt, dass eine günstige psychische Beeinflussung nicht ausbleiben kann. Das macht bei den meist neurasthenischen Kranken sehr viel aus; schon bei mancher Angina pectoris, von Asthma bronchiale ganz zu schweigen. — Alles in allem: ein sicheres Urtheil über den therapeutischen Werth des Mittels ist nach dem vorliegenden Material noch nicht zu fällen.

Ich gehe nunmehr zu meinen eigenen Versuchen über (an 6 klinischen, 16 poliklinischen Patienten). Sie wurden ausgeführt mit Yohimbin-Spiegel, das mir von der chemischen Fabrik Güstrow freundlichst zur Verfügung gestellt war. Die Resultate bilden einen Beitrag zu den therapeutischen Wirkungen, besonders aber zum Verlauf der Blutdruckcurve, und zwar nach möglichst grossen Dosen; grosse einmalige Dosen erschienen mir für die Beurtheilung werthvoller als häufige kleine. Nebenerscheinungen konnten dabei nicht ausbleiben: in solchen Fällen wurde nach Möglichkeit Vasotonin zur Controle dargereicht. Die klinischen Patienten erhielten subcutan bis zu 2 ct. Yohimbin, die poliklinischen meist Tabletten à 0,5 ct. — Um mich vor Fehlerquellen zu schützen, habe ich den meisten Patienten unter gleichen Bedingungen Nitroglycerin (0,5 bis 2 mg



Tabelle III. **Anfallsweise auftretende Beschwerden.**

	Angina pectoris, Asthma cardiale.		Asthma
	Sofortige Wirkung	Dauerwirkung	Sofortige Wirkung
Fellner (1)	4 Fälle: bei allen Erfolg.	4 Fälle: Erfolg dauernd.	5 Fälle: bei allen Besserung bis zu vollem Erfolg.
Stähelin (10)	12 Fälle: bei allen 12 für 2—8 Tage Besserung bei 6 sogar Schwinden der Anfäll. Voranging bei 2 Pat. ein Excitationsstadium resp. ein Anfall.	bei 6 Pat. völliger Dauererfolg, bei 4 Pat. wenigstens dauernde Besserung.	—
Grabi (16) 10 poliklinische Fälle (keine Blutdruckmessungen: bei den dauernden Beschwerden handelt es sich wohl meist um neurasthenische Zustände).	2 Fälle (darunter 1 Bleikolik), beide Male nach sechs Stunden Besserung.	2 Fälle: Dauererfolg.	
Rosendorff (12)	7 Fälle: bei 3 Pat. Verschlimmerung des Anfalls. bei 1 Pat. Auslösung eines Anfalls. bei 2 Pat. Erfolg.	7 Fälle: bei 3 Pat. Besserung bei Dauerkur.	4 Fälle: bei 1 Pat. Erfolg, bei 3 Pat. keine Wirkung.
Schattenstein (13)	—	11 Fälle: bei 7 Fällen von Angina pectoris. Dauererfolg.	—
Benecke (14)		—	—
Jakobsohn (15)	—		—

per os) gegeben und auch hier die Blutdruckcurve bestimmt; so bietet sich zugleich die Möglichkeit der Vergleichung. — Die vorstehende Literatur war anfangs (mit Ausnahme von 1 und 10) nicht berücksichtigt, weil ich unbeeinflusst sein wollte. Daraus ergiebt sich schon, dass sich die Fragestellung erst allmählich entwickeln konnte. Das wird im Folgenden auch zum Ausdruck kommen.

Die vorliegende Arbeit nahm ihren Ausgang von der Betrachtung der subjectiven Wirkungen des Yohimbins. Herr Geheimrat Goldscheider, der mir in liebenswürdiger Weise gestattet hat, in seinem Institut Nachprüfungen anzustellen, hatte bei seinen Patienten nie Besserung im Be-



bronchiale.	Dauernde Beschwerden bei Hypertension.		Unangenehme Nebenerscheinungen.
Dauerwirkung	Sofortige Wirkung	Dauerwirkung	
5 Fälle: bei 4 Patienten Dauererfolg.	5 Fälle: sofort Erfolg.	4 Fälle: Dauererfolg.	30 Fälle: „hier und da leichte Kopfschmerzen, Blutandrang".
—	18 Fälle: bei 15 Pat. mehr oder weniger intensive Besserung auf in der Regel 2 Tage; oft länger.	Keine genauen Zahlen angegeben. „Nach wiederholten Injectionen oft Dauererfolg."	35 Fälle: 2 mal Sexualwirkung; bei 9 Pat. in den Stunden nach der Injection Oppression, Schwindel u. s. w. (2 mal 8 Std. nachher).
1 Fall: Dauererfolg.	7 Fälle: (Hypertensionspatienten ?) darunter 3 Neurastheniker. bei 6 Pat. sofort Erfolg.	7 Fälle: sämmtlich dauernd gebessert.	10 Fälle: bei 5 Pat. Unbehagen u. s. w. (bei 3 Pat. 6 Std. lang).
4 Fälle: 1 mal Dauererfolg.	2 Fälle: 1 mal sofort Erfolg.	—	20 Fälle: bei 3 Pat. Schwächegefühl, Schweissausbruch, bei 3 Pat. Verschlimmerung eines Anfalls, 1 mal Auslösung.
—	—	1 Fall (Vertigo arterioscl.) Dauererfolg.	12 Fälle: keine Nebenwirkungen.
—	2 Fälle: bei beiden sofort Linderung.	2 Fälle: beidemal Dauererfolg.	—
6 Fälle: bei 5 Pat. Dauererfolg.	—	—	—

finden gesehen und hielt eine Untersuchung nach dieser Richtung hin für zweckentsprechend. So wurden in der ersten Zeit einige Fälle von Asthma bronchiale ohne Rücksicht auf die physiologischen Verhältnisse mit Yohimbin behandelt (Fall 1 bis 4). Bei den späteren Fällen ist dagegen der Blutdruckcurve das Hauptinteresse zugewandt.

Der Anlass dazu lag in einer theoretischen Erwägung. Wenn das Yohimbin in der von Fellner geschilderten Weise den Blutdruck auf Tage und Wochen um ein Wesentliches herabsetzt, so muss es doch möglich sein, mit Hilfe dieser Herabsetzung die Frage zu entscheiden, ob eine solche Drucksenkung überhaupt wünschenswerth ist oder nicht. Wünschenswerth ist eine künstliche Senkung ja nur für den, der in der



Hypertension die specifische Ursache von Beschwerden und Gefahren erblickt, — etwa eine lästige Uebercompensation, wenn man von Zweckmässigkeitsvorstellungen ausgehen will; und bekämpfen muss sie, wem jedes Compensationsbestreben des Organismus ein noli me tangere bedeutet. In der That hat es an Stimmen nicht gefehlt (Krehl 17), die da sagen, die Hypertension generell — nicht nur bei Nephritis chronica interstitialis — sei als zweckvolle Einrichtung unantastbar; ohne dass aber meines Wissens ein experimenteller Beweis angetreten wäre.

Hier konnten die Yohimbinversuche vielleicht Aufklärung bringen; man brauchte ja nur zugleich mit der Aufnahme von Blutdruckcurven den Compensationszustand der Patienten zu verfolgen. In Betracht kamen ziemlich reine Fälle von chronisch-interstitieller Nephritis mit herabgesetztem Concentrationsvermögen der Niere, hohem Blutdruck, ohne Oedeme und ohne Erscheinungen von Herzschwäche: das sind ja doch die einzigen Hypertensionszustände, bei denen der Begriff der Compensation ein klar definirter ist und zugleich die Möglichkeit besteht, aus der Controle des Reststickstoffs eindeutig zu erfahren, wie weit die Compensation sich verschiebt. Es musste je eine Blutentnahme vor der Yohimbineinspritzung und am Ende einer 6 bis 7 tägigen Senkungsperiode erfolgen.

Thierversuche haben freilich gezeigt, dass Yohimbin auf Stunden eine specifische Nierenwirkung besitzt und Harnflut machen kann (Bartholow 18). Es war deshalb vorgesehen, Parallelversuche mit Nitroglycerin anzuschliessen, das ja doch nach den Versuchen Adam Loeb's(19) die Nierensecretion direct hemmt. Was die Druckbeeinflussung anlangt, so geben ältere Autoren (Mayo Robson 20, Rossbach 21) an, dass dem Nitroglycerin gerade bei Nephritis chronica eine gewisse Dauerwirkung zukommt; und Rossbach (21) will hier durch Aneinanderreihen geringer Dosen eine tagelange Senkung um 80 mm Hg gesehen haben, ohne dass Nebenwirkungen die Medication verboten hätten. Zugleich mit der Senkung trat Besserung der Diurese und der urämischen Zustände ein. — Huchard (22) und andere haben diese Beobachtung nicht bestätigen können. Immerhin schien eine Nachprüfung in diesem Zusammenhang von Interesse.

Ausgeführt wurden solche Untersuchungen an drei Nephritiden (einer latenten Nephritis und an zwei classischen Fällen; reine Bilder sind eben recht selten) und im Anschluss daran wurden Blutdruckcurven von weiteren 16 Hypertensionspatienten aufgenommen, gleichfalls mit Parallelcurven von Nitroglycerin.

Was nun diese Druckcurven anlangt, so habe ich nur im Anfang den Modus des Herrn Prof. Stähelin gewählt, der halbstündliche resp. stündliche Messungen vornahm. Veranlasst durch die Nitroglycerinversuche und durch Beobachtungen an der Patientin P. (Vorversuch, latente Nephritis) bin ich bei den späteren Fällen zu einer Art continuirlicher Messungen übergegangen, dergestalt, dass alle 5 Minuten der (systolische) Druck und in der Zwischenzeit die einzelnen Minutenwerthe von Puls und Athmung festgestellt wurden. Gerade für die Beurtheilung von Athmungs- und Pulsfrequenz sind solche Ketten von Zahlen sehr



wesentlich, wie denn überhaupt jede eintretende Veränderung exacter registrirt werden kann.

Der eigentliche Werth continuirlicher Messungen liegt aber darin, dass durch sie erst die richtigen Voraussetzungen für jeden Druckversuch geschaffen werden. Klarste Voraussetzung für die Beurtheilung eines noch unbekannten Druckfactors ist naturgemäss absoluter Stillstand des Blutdruckes im Moment des Versuchsanfanges und Ausschluss aller spontanen Schwankungen für die Dauer der Versuchszeit. Da genügt es also nicht, wenn vom Zeitpunkt der Injection ab alle störenden Momente fern gehalten werden; vielmehr muss auch der Versuchsanfang ausserhalb der Wirkungssphäre anderweitiger Druckbeeinflussungen gelegen sein. Ich zweifle nicht, dass man bei Druckversuchen stets bemüht gewesen ist, den geeigneten Ausgangspunkt zu finden. Aber an einem exacten Ausdruck, an einem Nachweis für die Thatsache des richtigen Ausgangspunktes hat es immer gefehlt[1]). Diesen Nachweis glaube ich mit meiner Methode der fortlaufenden Registrirung geben zu können. Als Ruhepunkt des Blutdruckes bezeichne ich dasjenige Druckniveau, das sich nach Absinken der Druck- und Pulszahlen 10 bis 15 Minuten lang unverändert einstellt. Die beigefügten Doppelcurven von 15 Patienten (Tafel XXI) sollen diesen Begriff des „Ruheabfalles“ und „Ruheniveaus“ illustriren (die Pulszahlen sind Durchschnittswerthe).

Worauf es mir bei diesen Curven ankommt, ist, zu zeigen, dass die Einstellung auf den Ruhewerth bei ein und demselben Patienten bald sehr schnell vor sich geht, bald eine erstaunliche Zeit in Anspruch nimmt, bis zu einer halben Stunde und darüber. Die Curven A und B entsprechen jedesmal dem Optimum und Pessimum des Ruheabfalles. Zweifellos hängt die lange Dauer eines Ruheabfalles zusammen mit vorangegangenen Beanspruchungen des Gefässapparates; meist wohl in der Form, dass längere Zeit vorher erfolgte extreme Ausschläge infolge anschliessender kleiner Erschütterungen nie recht zum Abklingen gekommen waren. Die einfachste Lösung wäre demnach die, dass man die Patienten generell $\frac{1}{2}$—$\frac{3}{4}$ Stunden ruhig dasitzen liesse, die Manschette schon am Arm; in der That würden damit die Curven B sich wesentlich verkürzen. Aber auch nicht für alle Fälle: es spielen da eben auch physische Momente mit. Wie will man denn verhindern, dass alsdann — nach $\frac{1}{2}$ stündigem Warten — bei ängstlichen Patienten mit der ersten Messung doch wieder ein Aufregungsanstieg einsetzt und auf's Neue die Anfangswerthe des Versuches fälscht? Ein typisches Beispiel

1) Nach Beendigung der Arbeit finde ich in der Literatur die Angaben von Zabel und Schrumpf, die bereits 1910 ausführlich den Druckabfall nach längerem Warten beschrieben und auf seine einzelnen ursächlichen Factoren zurückgeführt haben. Zabel (Münch. med. Wochenschr. 1910. No. 44) verlangt mindestens 50 Einzelmessungen und greift aus dieser Serie die jeweils niedrigsten Drucke heraus; Schrumpf (Deutsche med. Wochenschr. No. 51) giebt Anweisungen für die Sprechstunde, die hier nicht in Betracht kommen. Beide aber begeben sich jeder objectiven Controle des Ruhezustandes, wie sie nur die einzelnen Minutenwerthe von Athmungs- und vor Allem Pulszahlen zu liefern vermögen. Damit wird auch die Zabel'sche Methode für Druckversuche wenig verwendbar.



dafür ist die Curve B der Frau Z.: die Frau war bettlägerig und hatte die Stunde vor der ersten Messung ruhig dagelegen — und trotzdem dieser langsame Ruheabfall. Uebrigens sind ja doch die sämmtlichen Curven der zu Bett liegenden Patienten eine Warnung zur Vorsicht. — Angesichts dieser Schwierigkeiten wird man zugeben, dass nur die Methode continuirlicher Messungen sicheren Schutz vor Irrthümern gewährt. Auch die aufgeregtesten Patienten gewöhnen sich bald an die periodischen schnell erledigten Messungen. Und man hat dabei vor Allem die Möglichkeit, jede geringste Bewegung, jedes Sprechen zu verhindern. Darüber wird dann den Leuten die Sache bald so langweilig, dass sie dem Einschlafen nahe kommen. Die Puls- und Athmungszahlen beweisen es.

Ebenso nun wie diese Ruhewerthe des Blutdruckes die Basis abzugeben vermögen bei Vergleich von Stunde zu Stunde, ebenso wohl bieten sie eine gewisse Gewähr für die Vergleichbarkeit von Tag zu Tag. Ohne dass freilich mit Druckruhewerthen allein die grösste Schwierigkeit für die Beurtheilung längerer Versuche aus der Welt geschafft wäre: die spontanen Schwankungen des Blutdruckes in längeren Zeiträumen. Dass solche „Zeitschwankungen“, wie ich sie nennen möchte, geradezu bei allen Druckpatienten vorhanden sind, werden meine Protokolle nachzuweisen versuchen; hier liegt mir vorerst daran, die Bedeutung der Zeitschwankungen als Fehlerquelle hervorzuheben, sobald es sich um die Begutachtung langdauernder Druckversuche handelt. Ich wähle dazu ein Beispiel aus poliklinischen Verhältnissen: Es sind die Druckzahlen aus der Arbeit von Schattenstein (13), die ihm zu dem Urtheil Anlass gaben, „das Mittel (Vasotonin) sei im Stande, den Blutdruck herabzusetzen; nicht nur vorübergehend, sondern für längere Zeit.“

Fall															
Fall	I.	Abfall	von	175	auf	150	mm	nach	18	Inj.;	Labilität	bis	28	mm
„	II.	„	„	140	„	122	„	„	16	„	„	„	73	„
„	III.	„	„	175	„	120	„	„	15	„	„	„	18	„
„	IV.	„	„	155	„	150	„	„	15	„	„	„	16	„
„	V.	„	„	145	„	105	„	„	15	„	„	„	23	„
„	VI.	„	„	140	„	130	„	„	9	„	„	„	35	„
„	IX.	„	„	200	„	182	„	„	6	„	„	„	00	„
„	X.	Anstieg	„	165	„	170	„	„	6	„	„	„	00	„
„	XI.	Abfall	„	215	„	205	„	„	9	„	„	„	28	„
„	XII.	„	„	140	„	132	„	„	5	„	„	„	5	„

Unter den 9 Fällen mit Drucksenkung bietet lediglich Patient 9 das Bild eines continuirlichen Abstiegs; für die Patienten 3 und 5 gilt schon die Einschränkung, dass hier der Labilitätsfactor halb so gross ist, wie der Abfallswerth. Bei 6 anderen Patienten dann sind die spontanen Schwankungen sogar grösser, als die Druckdifferenz zwischen Anfang und Ende der Cur. Muss man sich angesichts dieser Zahlen nicht fragen: Ja, war denn nicht der hohe Druck in den ersten Tagen vielleicht auch nur ein zufälliger Gipfelwerth, sodass also der ganze Druckerfolg damit in sich zusammenfällt? — Eine gleiche Erwägung macht Beneke (14) bei einem seiner Fälle (Patient 11), bei dem sich starke Schwankungen finden.

Nicht eigentlich als Zeitschwankungen anzusprechen ist eine zweite Fehlerquelle jedes länger dauernden Druckversuches, die in einer Veränderung der gesammten Druckgrundlagen ihre Ursache hat; wiederum



eine Fehlerquelle, die der einfachen Registrirung von Ruheniveaus entgehen muss. Ich meine in erster Linie die starken Drucksenkungen bei Hypertensionspatienten, die im Krankenhaus auch ohne medicamentöse Einwirkung zu Stande kommen und offensichtlich auf den Einfluss der psychischen Beruhigung, der Diät, der Bewegungseinschränkung zurückzuführen sind. Drei von Israels (23) beschriebene Fälle seien zur Erläuterung citirt:

I.	58 j.	bei der Aufnahme	270 cm,	nach	8 Tagen	215 cm	Wasser
II.	70 j.	„ „ „	290 „	„	11 „	215 „	„
III.	44 i.	„ „ „	260 „	„	6 Woch.	130 „	„

Man sage nicht, dass man dieser Fehlerquelle ganz einfach aus dem Wege gehen kann, indem man stets den tiefsten Stand des Blutdruckes abwartet; das wäre gleichbedeutend mit einem Verzicht auf jeden klinischen Druckversuch. Es liesse sich allenfalls im Altersheim oder Siechenhaus verwirklichen.

Unter den Vasotoninautoren macht bereits Beneke (14) auf diese Fehlerquelle aufmerksam, indem er vor Allem betont, dass innerhalb der ersten 24 Stunden des klinischen Aufenthaltes (mit Schwinden der ersten Aufregung) der Druck spontan erheblich herabgeht. Daneben hat er auch ein Beispiel für eine protrahiertere Senkung:

Curve 8: Bei der Aufnahme 205, nach 3 Tagen zu 150 mm Hg.
„ 2: „ „ „ 210, „ 21 „ Bettruhe zu 170 mm Hg.
„ 2 weiter. Tagen Hausarbeit 167 mm.

Gewiss ist es berechtigt, wenn der Autor daraufhin in mehreren seiner Fälle (4, 5, 10) die erzielte Senkung, nicht als specifische Vasotoninwirkung gelten lassen will; doch wird sich ein Zweifel regen, warum diese Kritik vor den übrigen Fällen Halt macht, und nicht auch die Erfolge an den Patienten 1, 2, 3 und 7 z. B. auf diese einfache Weise aufgelöst werden. Nun hat Beneke, um derartige Erklärungsmöglichkeiten auszuschliessen, einige Patienten während oder vor der Cur aufstehen und leichte Hausarbeit verrichten lassen, und trotzdem ist beispielsweise in dem oben citirten Fall 2 der Druck im Verlauf von 30 Tagen (nach 18 Injectionen) schliesslich soweit herabgesunken, dass Werthe von 135 bis 150 mm die Regel bilden. Das scheint ja auch durchaus beweiskräftig. Aber die Bedenken sind gleich wieder da, wenn man sieht, dass in den folgenden 9 Tagen (soweit reicht die reproducirte Curve) die Werthe niedrig bleiben und noch 6 Tage nach der letzten Spritze der niedrigste überhaupt erreichte Blutdruck (135 mm) wiederkehrt (cf. die Bemerkungen zu Nitroglycerin). — So sind die Curven Beneke's nur dazu angethan, das Misstrauen gegen klinische Versuche zu bestärken.

Der einfachste Weg, diesen Schwierigkeiten zu begegnen, wäre natürlich eine eventuell poliklinische Wiederholung der ganzen Cur, die natürlich zu demselben Ergebniss führen müsste; ein Weg freilich, der nicht immer gangbar ist. Aber auch ohne das ist es manchmal möglich, sich vor Irrthümern zu sichern: sobald es nämlich gelingt, für die zu erwartenden spontanen Senkungen einen objectiven Maassstab zu finden.



Hier gewinnen die Pulszahlen ihre Bedeutung, eben diejenigen Pulszahlen, die zeitlich dem Ruheniveau des Blutdruckes entsprechen und vorhin dazu dienten, den Ruhestand des Patienten zu controliren. Ich will, um die Bedeutung dieser Pulsdaten klar zu stellen, von den Befunden des Ruheabfalles ausgehen.

Das Gros aller Werthbestimmungen in den folgenden Protokollen lässt mit voller Deutlichkeit ein Parallelgehen von Blutdruckzahlen und Pulsfrequenz erkennen. Welcher Art immer die Ursache hoher Anfangswerthe sein mag — bei der Pat. Cl. am 23. Juni (Curve B) ist es allein die hochgradige Erregung, bei den Bewegungsproben ausschliesslich die Muskelaction, sonst wohl immer ein Gemisch von beiden Factoren — fast immer ist es die gleichgerichtete Tendenz der Druck- und Pulsbewegung, die in die Augen springt. Nur dass freilich die Blutdrucksenkung manchmal eher still zu stehen pflegt, als das Absinken der Pulszahlen; — eine Erscheinung übrigens, die für die betreffenden Patienten bei der Bewerthung der Pulszahlen im Yohimbinversuch ausschlaggebend sein wird.

Ich gebe hier gleich Rechenschaft über die wenigen Ausnahmen, die ich bei meinen Patienten gefunden habe:

1. Bei latenter Herzschwäche entspricht manchmal dem Druckanstieg nach leichten Bewegungen eine Verlangsamung der Pulse (s. Pat. Ge., Curve A).
2. Die „Wallungen“ Klimakterischer mit ihrer erhöhten Pulsfrequenz bedingen nur dann eine correspondirende Druckbewegung, wenn ganz plötzliche starke Pulsausschläge verzeichnet werden (s. Pat. M., Curve A u. B). — Diese Wallungen sind unabhängig von äusseren Temperaturänderungen, die überhaupt, als ausserhalb der Versuchsbedingungen liegend, hier nicht berücksichtigt sind.
3. Psychische Veränderungen wirkten einmal bei der Frau M. auf den Blutdruck noch nach, nachdem der Puls längst zur Norm zurückgekehrt war.

Warum sollte diese Parallelität, die für den einzelnen Ruheabfall unverkennbar ist, nicht auch eine gewisse Geltung haben für den gleichsam protrahirten Ruheabfall eines klinischen Aufenthaltes? Wir sehen da die Patientin eintreten in die Klinik mit hohem Blutdruck, hoher Pulsfrequenz; beobachten die continuirliche Pulsverlangsamung bis zum letzten Tag und analog einen Abfall der Druckzahlen; lassen die Leute aufstehen und registriren das gemeinsame Ansteigen der Puls- und Blutdruckwerthe, das noch Wochen nach Verlassen der Klinik andauert. Es ist der wenig complicirte Fall der Frau P., den ich hier wiedergebe.

Nicht alle Patienten freilich unterliegen diesem Gesetz, nicht immer ist der hohe Blutdruck die Function der Summe von Bewegungen und Aufregungen, wie es Huchard (24) aufgefasst hat (event. auf dem Umweg über toxische Substanzen; die Diät spielt da auch eine Rolle). Die chronisch-interstitielle Nephritis z. B. trotzt aller Bettruhe. Doch wird es eine nothwendige Consequenz dieses Gedankenganges sein, dass man jegliche Blutdruckveränderung zu allererst einmal auf den jeweiligen Pulsstand bezieht, dass man alle Momente zusammenträgt, die an einen Parallelabfall bei dem betreffenden Patienten irgendwie denken lassen, dass man, kurz gesagt, auf spontane Senkungstendenzen fahndet. Und



das gilt cum grano auch für poliklinische Patienten. — Der Begriff der „Zeitschwankung“ wird damit natürlich eine wesentliche Einschränkung und Präcisirung erfahren: es ist diejenige in ihrer Ursache unbekannte Druckbewegung, die im Widerspruch zu ihren Pulsvoraussetzungen erfolgt. Solche Zeitschwankungen sind bei jedem Patienten in der Zusammenfassung aufgeführt worden, damit man bei der Beurtheilung einer eventuellen künstlichen Druckbeeinflussung stets die Amplitude der unvermeidlichen Fehlerquellen im Auge behält.

Wie schon aus dieser Einschränkung — die Zeitschwankungen betreffend — hervorgeht, verspreche ich mir nun keineswegs eine restlose Auflösung aller Schwierigkeiten mit Hilfe der Pulscontrole. Versagen muss sie ja selbstredend in allen schweren Herzfällen mit insuffizientem Blutdruck, mit Hochdruckstauung, mit Arrhythmien; versagen auch im Wirkungsbereich differenter Medicamente. Das Yohimbin selbst beeinträchtigt die Feinheit dieses Indicators in einem Falle noch nach 24 Stunden; so lange bleibt bei der Frau M. eine Pulsbeschleunigung nachweisbar. Aber auch sonst wird die Controle des Pulses oft genug im Stich lassen. Ich verweise hier auf das Protokoll der Patientin M. und die anknüpfende Besprechung: es handelt sich da um eine Drucksteigerung, an der eine Anzahl von Factoren arbeitet, ohne dass die Pulsfrequenz einen Ausschlag gäbe.

Was bisher von der Registrirung des Ruheabfalles an Blutdruck und Pulsfrequenz gesagt war — die Athmung spielt im ganzen eine untergeordnete Rolle — bezog sich immer auf die grossen Vorzüge, die sich für die Vergleichbarkeit der Werthe ergeben. Aber damit erschöpft sich ihre Bedeutung nicht. Diese Zahlen vermitteln zugleich eine Vorstellung von dem, was man gemeinhin als „Labilität“ des Blutdrucks zu bezeichnen pflegt: von der Ausschlagsbreite bei irgend welchen Beanspruchungen. Die Höhe des Druckabfalls kommt etwa den mittleren Ausschlägen des täglichen Lebens gleich und giebt das wieder, was man dem Patienten ohne jede Besorgniss zumuthen darf. — Es ist nicht unwesentlich für Druckversuche, dass man auch darüber Anhaltspunkte besitzt. Als ich nach Yohimbin die ersten starken Druckanstiege bei schon hohen Ausgangswerthen bekam, sass ich sehr besorgt vor einem Schlaganfall bei den Patienten, jeden Augenblick bereit, allzu hohe Spitzen mit Nitroglycerin zu kappen. Bei dem Pat. Br., der bereits einen Schlaganfall gehabt hatte, ist das Nitroglycerin auch wirklich zur Anwendung gekommen. Es schien mir darum zweckmässig, bei der Besprechung jedes Einzelfalles die Relation des Yohimbin-Ausschlags zu der mittleren Labilitätsbreite sichtbar zu machen, wie sie in der Höhe des maximalen Ruheabfalls hervortreten wird.

Zum Schluss noch ein Wort über die Parallelversuche mit Nitroglycerin. Ausgehend von der chronischen Nephritis habe ich das Nitroglycerin nachher auch allen anderen Patienten gegeben, weil Controlversuche bei gleichen Bedingungen ja doch gemacht werden mussten; es galt alle die kleinen Nebenfactoren, wie geringe Temperaturdifferenzen, Wärmestauung, Schweissausbruch im Bett usw. als unwesentlich zu erweisen. Das konnte mit Aqua destillata geschehen, ebensogut aber mit



einem in seiner Wirkungsweise bekannten Agens, welches zugleich eine interessante Vergleichsmöglichkeit abgab. Die Verabreichung erfolgte per os in folgender Form:

Rp. Nitrogl. (1 proz. alkohol. Lös.) 2,0
Aquae ad. 200,0
je nach Bedarf 5—10—20 ccm.

Viel herausgekommen ist freilich bei den Vergleichen nicht. Doch haben die Nrtroglycerincurven in anderem Sinne eine Bedeutung erlangt, indem sie Aufschluss geben über das, was man im günstigsten Falle (bei vorhandener Senkungstendenz nämlich) von einem Druckerniedrigungsmittel überhaupt erwarten darf. Um das zu erläutern, schicke ich die Resultate der Nitroglycerinuntersuchungen voraus, indem ich zunächst aus der Literatur die wichtigsten Daten herausgreife.

Ueber die Wirkung der einzelnen Dosis mag die 1909 erschienene Arbeit von Wallace und Ringer (25) orientiren, die sich mit der ganzen Nitritgruppe beschäftigt. Die Verfasser bestimmten die Idealcurve des Nitroglycerins im Thierversuch und prüften sie (bei oraler Darreichung von 0,5 und 0,78 mg) beim Gesunden und beim Hypertensionspatienten nach: Nach 2 Minuten fiel der Druck schnell ab, um nach 8 Minuten seinen tiefsten Stand zu erreichen; in 30 bis 35 Minuten war die Wirkung vorbei; nach 0,5 mg Senkung um 11 pCt., nach 0,78 mg um 17 pCt. Nie versagte das Mittel. Eine extreme Dosis von $^1/_8$ grain (7,5 mg!) änderte an der Form der Curve nichts; vorher 210 mm Hg, in 10 Minuten 60 mm, nach 50 Minuten 210 mm Hg. Als Nebenwirkung Schwäche von wenigen Minuten. Andere Autoren sahen gelegentlich schon nach 0,5 mg schwere Collapse [so Adam Löb (19)].

Schon seit langem ist nun versucht worden, diese Wirkung durch Aneinanderreihen der Dosen zu verstärken, so z. B. von Rossbach (21) 1885, dessen Versuche bei chronischer Nephritis bereits vorhin erwähnt sind. Die grössten Erfolge erzielte hier v. Noorden (26) 1904, der überdies angiebt, dass „die Wirkung viel constanter und sicherer sei", als angenommen werde, „dass man bis zu viel höheren Dosen gehen könne, als man bisher gewagt habe". Die Höhe der Einzeldosis ist nicht angegeben; am ganzen Tag wurden häufig 12 mg gereicht, die gut vertragen wurden, wenn man nur langsam anfing zu steigen (ebenso Rossbach). Als Erfolg ist angegeben, dass ein Druck von 180 bis 220 mm Hg auf 100 bis 120 mm und darunter sank und eine Nachwirkung auf 8 Tage, ja in einem Falle auf 12 Tage festgestellt wurde.

Bei meinen Patienten habe ich nach Möglichkeit beide Ziele gemeinsam verfolgt, die Bestimmung der Einzelcurve wie der Curven bei gehäuften Dosen, indem ich meist von 0,5 mg ausging und je nachdem bis zu 2 mg aufstieg. Es war mir allerdings nicht möglich, zu so grossen Tagesdosen zu gelangen wie v. Noorden, weil trotz alles Einschleichens sehr bald heftiger Kopfdruck eintrat. Auch warnte mich ein Collaps nach 1 mg (bei dem Patienten Herrn D.) vor zu grossen Dosen. — Ich theile die Fälle nach der Form der Curve in zwei Gruppen ein.

I. Patienten mit typischer Curve.

a) Senkung bis zu 4 pCt. (bei 2 chronisch-interstitiellen Nephritiden und einer schweren Arteriosklerose).

Fräulein Ce. No. 7.

18. 6. 6 Uhr — Min. 0,5 mg — ohne Effect; Druck in der Herzgegend nachlassend.
6 „ 45 „ 0,5 „ — Senkung um 4 pCt auf 5 Min.
19. 6. 8 „ 55 „ 1 „ — ohne Effect (Ruheabfall) — Druck über den Augen.
2 „ — „ 1 „ — Senkung um 4 pCt. auf 10 Minuten.
20. 6. 8 „ 40 „ 2 „ — „ „ 2 „ „ 10 „ ; Hitzegefühl.
10 „ 25 „ 2 „ — ohne Effect. Kopfdruck stundenlang, Brechreiz.
21. 6. 1 „ —

Frau D. No. 8.

21. 6. 6 Uhr 45 Min. 1 mg — Senkung um 3 pCt. auf 10 Minuten.
12. 6. 8 „ 45 „ 1,5 „ — „ „ 3 „ „ 20 „
9 „ 15 „ 1,5 „ — „ „ 4 „ „ 10 „ nachher Kopfdruck.

Herr N. No. 20.

6. 7. 0,75 mg — Senkung um 3 pCt. auf 10 Minuten.

b) Senkung bis zu 8 pCt.

Herr Kä. No. 11.

5. 9. 5 Uhr — Min. 0,5 mg — Senkung um 3 pCt. auf 10 Minuten.
5 „ 30 „ 1 „ — „ „ 5 „ „ 10 „

Frau Z. No. 6.

22. 6. 4 Uhr 15 Min. 1 mg — Senkung um 7 bis 8 pCt. auf 15 Minuten.
4 „ 45 „ 1 „ — „ „ 8 pCt. auf 25 Minuten.
7 „ — „ 2 „ — „ „ 4 „ „ 10 „
7. 8. 12 „ 20 „ 2 „ — „ „ 3 „ „ 15 „

Herr H. No. 21.

7. 9. 0,75 mg — Senkung um 5 pCt. auf 20 Minuten.

Frau M. No. 10.

31. 8. 5 Uhr 30 Min. 1 mg — Senkung um 4 pCt. auf 10 Minuten.
6 „ — „ 1,5 „ — „ „ 6 „ „ 10 „
4. 9. 2 „ — „ „ 7 „ „ 25 „

c) Senkung bis 12 pCt. und darüber.

Fräulein B. No. 13.

1. 7. 0,5 mg — Senkung um 13 bis 14 pCt. auf 15 Minuten.
2. 8. 1 „ — eine Senkung bleibt aus, weil Patientin ständig lacht.

Herr Gü. No. 18.

4. 7. 4 Uhr 20 Min. 0,5 mg — Senkung um 9 pCt. auf 20 Minuten.
5 „ 15 „ 1 „ — „ „ 10 „ „ 15 „
17. 7. 1,5 „ — „ „ 14 „ „ 25 „ (Patient ist wie betäubt, er fühlt die Pulse heftig schlagen.)

Frau P. No. 5.

Idealcurve nach 0,5 mg am 9. 9.: Senkung um 9 pCt. auf 15 Minuten.

17. 4. 2 Uhr — Min. . . . 0,25 mg
18. 4. 9 „ — „ . . . 0,25 „
9 „ 45 „ . . . Ruhedruck 156 mm: Ausgangspunkt!
4 „ — „ . . . 0,5 mg
6 „ — „ . . . 0,25 „
7 „ — „ . . . 0,25 „
8 „ — „ . . . 0,25 „
19. 4. 9 „ — „ . . . 0,25 „
10 „ 30 „ . . . 0,5 „
11 „ 30 „ . . . 0,5 „
12 „ 30 „ . . . 0,5 „
1 „ 30 „ . . . 0,5 „
2 „ 30 „ . . . 0,5 „
3 „ 30 „ . . . 0,5 „
4 „ 30 „ . . . 0,5 „

Seit einer halben Stunde Druckgefühl im Hinterkopf.
Ruhedruck nach 15 Minuten: 150 mm.

	6 Uhr 30 Min. . . .	0,5 mg	
	7 „ 30 „ . . .	0,5 „	
	9 „ — „ . . .	von 9 bis 10 Uhr starker Kopfdruck.	
20. 4.	7 „ 30 „ . . .	0,5 mg	
	8 „ 30 „ . . .	0,5 „	
	10 „ — „ . . .	0,5 „	Klagen über Kopfdruck.
	1 „ 30 „ . . .	0,5 „	
	2 „ 30 „ . . .	0,5 „	
	4 „ — „ . . .	0,5 „	Druck auf den Hinterkopf wie von einer schweren Platte.
	4 „ 25 „ . . .	Ruhewerth: 155 mm	

Wo an den folgenden Tagen ein Ruhewerth abgewartet wurde (z. B. 20. April), betrug der Druck 157 mm. Eine Dauerherabsetzung ist also nicht erfolgt.

Herr D. No. 19.

24. 6. 1 mg — Senkung um ca. 30 pCt. mit Collaps.
21. 7. 0,75 „ — „ „ „ 6 „ auf ca. 20 Minnten.
28. 7. 1 „ — „ „ „ 30 „ mit Collaps.

Herr Gr. No. 15.

7. 8. 4 Uhr 40 Min. 0,5 mg — Senkung um 9 pCt. auf 5 Minuten.
5 „ 5 „ 1 „ — „ „ 17 „ „ 5 „ bis 10 Minuten.
Vom 17. bis 24. 5. 3 mal täglich 0,5 mg ohne Effect.
„ 24. „ 31. 5. 6 „ „ 0,5 „ „ „
Das Mittel muss ausgesetzt werden, weil Patient über Mattigkeit klagt.

Herr Ge. No. 14.

15. 7. (Puls irreg.) 0,5 mg — Senkung um 12 pCt. auf 15 Minuten.
24. 7. „ „ 1 „ — „ „ 19 „ „ 10 „
Vom 7. bis 13. 5. 3 mal täglich 0,5 mg ohne Effect auf den Blutdruck.
„ 13. „ 20. 5. 5 „ „ 0,5 „ „ „ „ „ „
„ 20. „ 27. 5. 5 „ „ 0,5 „ „ „ „ „ „
12. 8. (Puls reg.) 1 mg — Senkung um 4 pCt. mit Uebergang auf ein tiefes Ruheniveau.

Aus den bisherigen Fällen geht mit Deutlichkeit hervor, dass die Wirkung der Einzeldosis keineswegs generell so stark ist, wie es ausgesprochen wurde, und dass für eine beabsichtigte Dauersenkung von vorn herein ein beträchtlicher Procentsatz refractärer Fälle ausscheidet. Aber auch bei den günstiger gestellten Patienten der letzten Rubrik ist es mir nicht gelungen, innerhalb der ohne Nebenwirkung anwendbaren Dosen eine Dauerwirkung zu erzielen (siehe vor allem Frau P.). — Bezüglich der gelegentlich beobachteten Ungleichheit der Wirkung weise ich darauf hin, dass geringe Aufregungen und Bewegungen bereits den ganzen Effect der Senkung aufzuheben vermögen (siehe Fräulein B. am 2. August!). Auch diese Thatsache schränkt die Aussichten einer Dauersenkung ein.

Der einzige Patient, bei dem der Druckabfall zwei Mal bei 1 mg sehr kräftig war (ca. 30 pCt.), bekam beide Mal einen bedenklichen Collaps, der gewiss nicht zu heroischen Dosen ermuthigt.

Weit grössere Chancen für eine Dauerwirkung bieten sich bei 2 Patienten, bei denen der Blutdruck nach dem Sturz in den ersten 10 Minuten sich nicht wieder aufrichtet, sondern für die Dauer des Versuches, d. h. für 1 bis 1½ Stunden auf tiefem Stande verharrt.



II. Atypischer Verlauf der Nitroglycerincurven.

Frau Gü.

18. 7.	— Uhr — Min.	. . .	1 mg	— Senkung um 12 pCt. auf $1\frac{1}{2}$ Std.
19. 7.	8 „ — „	. . .	1 „	
	10 „ — „	. . .	1 „	
	12 „ — „	. . .	1 „	
	2 „ — „	. . .	1 „	— löst bereits Kopfschmerz aus.
	4 „ 30 „	. . .	1 „	
	7 „ 20 „	. . .		werden Druckhöhen gemessen, die dem allgemeinen Niveau entsprechen.
20. 7.	7 „ 40 „	. . .		

Herrn Ko. No. 17.

2. 8. 0,75 mg — Senkung um 15 pCt. (auf 1 Stunde verfolgt).
3. bis 10. 8. 3 mal tägl. 0,75 mg — In den letzten Tagen Kopfschmerzen n. d. Medicin.
10. 8. — Der Druck zeigt geringen Anstieg gegenüber dem 2. August.

Der Verlauf eben dieser Curven lässt mit aller Schärfe das hervortreten, was man sich unter idealer Nachwirkung eines Druckmittels vorzustellen pflegt. Die specifische Wirkung ist längst verklungen — und noch bleibt die Entspannung der Gefässwand, bleibt die schnell gewonnene Senkung als dauernder Gewinn: der einmal gelöste Krampfzustand scheint auf lange Zeit beseitigt. Darf man vielleicht auf Grund dieser Curven von Gefässmitteln ganz allgemein eine völlige Neuorientirung des Gefässtonus erwarten?

Nun, die beiden obigen Fälle zeigen deutlich die Grenzen dieser Möglichkeit. Wohl konnte sich unter den günstigen Bedingungen des Versuches der Blutdruck (bei vorhandener Senkungstendenz; siehe die Protokolle) im niedrigen Stande erhalten; — am nächsten Tage (Patientin Gü.), in der Woche darauf (Patient Ko.) ist trotz Wiederholung der Dosen eine Senkung der Gesamtcurve nicht da. Mit anderen Worten: wie zu Beginn jedes Nitroglycerinversuches der Druckabfall sich hintanhalten lässt durch motorische oder psychische Leistungen, so hält hier die nachbleibende Entspannung der Gefässe nicht Stand den unvermeidlichen Ausschlägen, die jeder Tag, jede Stunde bringt. Kann es denn auch anders sein? Es hiesse ja doch die Hochspannung der Gefässe loslösen aus dem ganzen Spiel von Ursache und Wirkung, wenn man sie anders auffassen wollte denn als nothwendige Folge gegebener Voraussetzungen, als eine Reaction des geschädigten Gefässapparates auf die Vielheit der einwirkenden Reize. Man beseitige diese Reize, wo man sie zu erkennen glaubt, man vermindere die täglichen Druckausschläge durch ruhige Lebensweise oder gar Krankenhausaufenthalt, beeinflusse einen neurasthenischen Zustand, bekämpfe dauernde Beschwerden oder Anfälle — und in vielen Fällen wird die Grundlage des hohen Blutdrucks im Kern getroffen sein und der Druck spontan absinken. Dass bei solchen Patienten — aber auch nur dann — eine Nachwirkung von Gefässmitteln auftritt resp. das Gefässmittel den Abfall beschleunigt, lässt sich nicht bezweifeln.

Wenn man von diesem Gesichtspunkt aus die berichteten Dauererfolge nach Vasotonin betrachtet, so können sie nur auf zweierlei Dingen beruhen: entweder darauf, dass das Mittel überaus lange im Körper verbleibt, immerfort seine specifische Wirkung ausstrahlend — das ist nach den Thierversuchen recht unwahrscheinlich; Untersuchungen über die



Ausscheidung sind freilich nicht gemacht; — oder aber es sind im Verlauf der Behandlung die auslösenden Momente für den Hochstand des Blutdrucks modificirt worden. Das Vasotonin kann hier ja indirect im Spiele sein, indem es Beschwerden gebessert, Anfälle beseitigt hat. Aber das ist ja dann keine Druckwirkung in dem hier angestrebten Sinne. Für reine Druckversuche sind demnach Patienten mit Beschwerden weniger zu gebrauchen als andere.

Und für die Beurtheilung der nachfolgenden Yohimbinversuche würde sich ergeben: Drucksenkungen, die sich nicht von vorn herein schon durch ihre Entstehungszeit (z. B. unmittelbar nach Einverleibung des Mittels) als Yohimbinwirkungen legitimiren, aber doch im Wirkungsbereich des Mittels liegen, werden annähernd beweiskräftig nur dann, wenn ein Wiederanstieg erfolgt.

II.

Was nun das practische Material anbetrifft, so ist es mir aus äusseren Gründen unmöglich, mehr als kurze Auszüge aus den Protokollen zu geben, die über Voraussetzungen und Ergebnisse jedes Falles aufklären wollen. In erster Linie kam es bei dieser Auswahl darauf an, den Erfolg der Yohimbingaben in den Stunden nach der Einverleibung sichtbar werden zu lassen; deshalb ist 10 Fällen eine Abbildung beigefügt, die als Beispiel je eine Yohimbincurve herausgreift und einer Nitroglycerincurve gegenüberstellt. Die äusseren Bedingungen waren dieselben: Einzelzimmer; klinische Patienten meist im Liegen, poliklinische im Sitzen gemessen; Riva Rocci, palpatorisch[1]). Die obere Linie stellt den systolischen Blutdruck in 5 Minutenmessungen dar, die mittlere den Pulsdurchschnitt, die untere die Athmung. — Bei einigen Patienten ist die controlirende Vasotonincurve als Paradigma gewählt[2]).

Ueber den Verlauf der Ruhewerthe von Tag zu Tag berichtet bei den klinischen Fällen eine zweite Abbildung, während bei den poliklinischen die Zahlen selbst hergesetzt sind.

Voran stehen die vier Fälle von Asthma bronchiale, bei denen der Blutdruck niedrig war und nicht weiter verfolgt wurde. Dann kommen 6 klinische Hochdruckpatienten und zum Schluss 12 poliklinische.

No. 1. Frau Wanda I., 34 jährig. Asthma bronchiale bei Bronchitis chronica. Vater Asthmatiker. Erste Anfälle bei einem Bronchialkatarrh im 14. Jahr, beseitigt durch mehrmonatige Bettruhe mit Packungen. Mit 23 und 32 Jahren Katarrhe und Anfälle, die nach medicamentöser Behandlung schwanden. — Seit 6 Wochen wieder das alte Leiden. Jetzt täglich manchmal 3 Anfälle — meist nach starken Aufregungen; oft auch nachts. Patientin muss dann ihr Kleid aufreissen und an's Fenster stürzen, sie athmet laut giemend. Am Ende des wohl $^1/_4$ Stunde dauernden Anfalles hat sie das Gefühl, als ob der Brustkorb grösser geworden sei: das Kleid geht nicht mehr zu.

1) Es ist ein Vortheil der palpatorischen Druckmessung, dass dabei die Patienten ihre Bekleidung anbehalten können; der Rock wird z. B. nach Anlegen der Manchette wieder angezogen. Dann muss man freilich auf den diastolischen Druck verzichten, dessen palpatorische oder oscillatorische Bestimmung allzu subjectiv ist (Riva Rocci-Apparat).

2) 1 ccm Vasotonin enthält ca. 1 cg Yohimbin (+ 5 cg Urethan).



Status am 22. März: Gutgenährte, mittelgrosse, kräftige Frau. Tiefstand und geringe Verschieblichkeit der Lungenränder; über beiden Lungen lautes Pfeifen und Giemen. Im Sputum sehr reichlich eosinophile Zellen, die im Blutbild auch vermehrt sind (16 pCt. der Leukocyten). Behandlung: täglich 1 Tablette Yohimbin.

Nach einer Woche: Am. 3. Tag Nachmittags ohne besondere Veranlassung Anfall; am 4. Morgen andauernd Luftmangel und Beklemmung. Am 5. Tag Abends Anfall mit starkem Herzklopfen. In der 6. Nacht von 3—6 Uhr heftige Beklemmungen. Am 6. Tag wieder Morgens starke Anfälle. Im Ganzen kein Unterschied gegen vorher. — Behandlung: 2 Mal täglich 1 Tablette.

Nach 2 Wochen: Ueber den Pulmones sind die Geräusche spärlicher geworden. Keine Anfälle. Behandlung: 2 mal täglich 1 Tablette.

Nach 3 Wochen: Patientin hat sich erneut stark erkältet. Ueber beiden Lungen feuchte Ronchi. — Gestern darauf hin wieder Anfälle, die fast den ganzen Tag gedauert haben. Behandlung: 3 Tage Bettruhe, Priessnitzumschläge, Sol. Kalii jodati 8,0 : 200,0, 3 mal 1 Esslöffel.

Nach 4 Wochen: Die bronchitischen Geräusche bis auf Spuren verschwunden. Keine Anfälle mehr, obwohl der Tod des Vaters Grund zu starker Gemüthsdepression gewesen war.

Nach 5 Wochen: Lungen frei. Keine Anfälle mehr.

No. 2. Herr S., 61jährig. Bronchitis chronica, Asthma bronchiale. Arteriosklerose.

Schon 6 Jahre lang leichter Bronchialkatarrh. In den letzten Wochen wurden Husten und Auswurf stärker. Nach heftigem Husten, wenn Patient mühsam den zähen Auswurf herausbekommen hat, schliesst sich ein Anfall von Athemnoth an, bei dem der Athem pfeift und giemt. Täglich solche Zustände, besonders morgens.

Status am 5. April: Mittelgrosser beleibter Mann mit starkem Sagittaldurchmesser des Thorax. Grenzen und Verschieblichkeit der Lungen normal. Starke trockene und feuchte Rasselgeräusche über beiden Lungen. — Sputum ohne Besonderheiten. Behandlung: Inhaliren von Emser Salz, Sol. Kalii jodati 8,0:300,0 3 Mal 1 Esslöffel, Priessnitzumschläge Nachts.

Nach 7 Tagen Besserung des Lungenbefundes. Anfälle nach wie vor. Behandlung: Zu obigem täglich 2 Tabletten Yohimbin.

Nach 14 Tagen: Ueber den Lungen kaum mehr etwas zu hören. Patient hat sich gestern sehr gut befunden, so dass er sich schon für genesen hielt. Da heute früh wieder heftiger Hustenanfall mit folgender Athemnoth, Behandlung 3 Mal täglich eine Tablette.

Nach 21 Tagen: Pulmones gänzlich frei. — Die Hustenanfälle sind seltener geworden, die Athemnoth nachher bedeutend gebessert (Witterung günstig). Behandlung: Keine Tabletten mehr.

Nach 4 Wochen und nach 5 Wochen keine Anfälle mehr. Lungenbefund normal. — Dem Patienten, der noch Verkehr mit seiner Frau hat, ist eine sexuelle Beeinflussung nicht aufgefallen.

No. 3. Herr Karl V., 31jährig. Bronchitis chronica, Asthma bronchiale. Vor einem Jahr nach starker Durchnässung im Dienst (Postillon) Luftröhrenkatarrh; einen Monat später die ersten Anfälle, die 6 Wochen lang fast jede Nacht kamen. Im Sommer schwanden sie zeitweilig ganz, um im Herbst und in diesem Frühjahr zurückzukehren. Vor 6 Wochen suchte Patient die Poliklinik auf, weil die Anfälle wieder 2 mal in der Woche auftraten. Atropin (0,003 : 30 Pillen, 3 mal 1 Pille) half nicht. Herr V. fürchtet, seine Stelle zu verlieren, weil er gar keine Besserung sieht. Die Anfälle dauern nachts 2—3 Stunden. Patient wacht darüber auf, dass er keine Luft bekommt; kalter Schweiss bricht aus, der Athem geht pfeifend, ist kurz und beschleunigt.



Status am 7. April: Grosser kräftiger Mann; Thorax etwas fassförmig, doch stehen die Lungen nicht besonders tief und verschieben sich um 2 Querfinger. Allenthalben starke Rhonchi sibilantes. Im Sputum reichlich eosinophile Zellen und Kurschmanns'che Spiralen. Im Blut 5pCt. Eosinophile. Behandlung: Täglich 1 Tablette Yohimbin.

Nach 5 Tagen: 3 Nächte kein Anfall; in der 4. Nacht um $^1/_2$11 Uhr wieder Pfeifen und knappe Luft, so dass er bis $^1/_2$4 Uhr aufbleiben musste. Behandlung: 2 mal täglich 1 Tablette.

Nach weiteren 7 Tagen: Vor 4 Tagen und in der letzten Nacht Anfälle. Behandlung: Sol. Kali jodati 8 : 200,0 3mal 1 Esslöffel, Priessnitzumschläge.

Nach weiteren 7 Tagen: Ueber den Pulmones noch reichlich Rhonchi sibilantes. Die Anfälle sind nicht mehr so schlimm wie früher. Behandlung: Priessnitzumschläge, Jodkali.

Nach weiteren 9 Tagen: Ueber den Pulmones Geräusche viel spärlicher, immerhin noch beiderseits Giemen. Keine Anfälle mehr! Patient schläft gut. Behandlung: Priessnitz + Jodkali wie oben; 6 mal täglich 1 Tablette (zur Feststellung, wie weit sexuelle Nebenwirkungen zu befürchten sind).

Nach weiteren 7 Tagen: Noch immer spärliches Giemen. In der vorletzten Nacht doch wieder sehr schlimmer Anfall, der den Patienten zwang, bis 3 Uhr aufzubleiben. Patient wird zur Weiterbehandlung des Katarrhs in die hydrotherapeutische Anstalt geschickt. Er giebt an, von sexuellen Wirkungen sei ihm nichts aufgefallen.

No. 4. Frau F., 52jährig. Arteriosklerose. Bronchitis chronica, Asthma bronchiale, Hysterie. Vor 2 Jahren bereits Anfälle, die erfolgreich mit irgend welchen Tabletten bekämpft wurden. Jetzt schon längere Zeit Husten und heftige Anfälle von Athemnoth, die vorwiegend Nachts auftreten, aber auch Tags nach Aufregungen. Sie fühlt dabei zuerst ein Kratzen im Hals; dann geht ein Giemen und Schnarren los und die Luft wird so knapp, dass Patientin aufstehen und sich am Bettpfosten festhalten muss.

Status am 24. April: Grosse grobknochige Frau mit Facies neurasthenica, gesteigerten Sehnenreflexen, Dermographie, Druckpunkten, herabgesetztem Cornealreflex. Thorax breit, kräftig gebaut. Grenzen der Lungen nicht besonders tiefstehend, gut verschieblich. Starkes feuchtes und trockenes Rasseln. Behandlung: 3 mal täglich eine Tablette Yohimbin.

Nach 7 Tagen: Pulmones wie oben. Subjectiv hat sich der Zustand verschlimmert. Die Anfälle haben sich gehäuft, den ganzen Tag über war die Luft knapp, Nachts fehlte der Schlaf. Bei einer Injection von 1 cg Yohimbin stellt sich nach 20 Minuten Luftmangel ein, der von der Patientin erwartete Anfall wird durch Athemübungen unterdrückt. Behandlung: Jodkali, Priessnitzumschläge usw.

Der Verlauf ist nicht weiter von Interesse. Eine Verschlimmerung, die durch Vernachlässigung des Katarrhs und neue Erkältung in der folgenden Woche eintrat, machte längere Bettruhe und Schwitzproceduren nothwendig, worauf sich die Anfälle verloren.

Ergebniss der 4 Fälle.

1. Ein specifischer Einfluss des Yohimbins auf Asthma bronchiale ist nicht erkennbar. Nur parallel der Besserung der Bronchitis schwanden die Anfälle.

2. Nebenwirkungen stellten sich bei einer Patientin ein: Schlaflosigkeit nach 3 Tabletten. Bei 2 Patienten wurde zum Schluss nach sexuellen Wirkungen gefragt; sie wurden in Abrede gestellt. (Die Röhrchen mit den Tabletten waren nicht etikettirt.)



No. 5. Frau P., 67jährig. Vorversuch. Latente Nephritis mit Hypertension. Arteriosklerose. Hypertrophie des linken Herzens. Leichte Herzschwäche bei der Aufnahme.

Die objectiven Veränderungen im Zustand der Frau P. während des klinischen Aufenthaltes — abgesehen von dem Schwinden des Albumens in den ersten Tagen — erstrecken sich auf Puls, Athmung und Blutdruck. Sie werden ersichtlich aus Abb. XVIb, Taf. XXII, die freilich erst mit dem 11. April beginnt, nachdem Pat. bereits 7 Tage auf der Station weilt (vorher keine Ruhewerthe gemessen). Vom 10. bis 25. April strikte Bettruhe.

Um zu entscheiden, wie weit die erzielte Drucksenkung auf die Yohimbindosen zurückzuführen war, ist im September der Versuch in poliklinischer Behandlung erneuert worden. Frau P. bekam am 2. September unter Controle eine Spritze von 0,5 cg Yohimbin und an den nächsten 5 Tagen zweimal täglich je drei Tabletten à 0,5 cg; gemessen wurde dann am 9. und 11. September, also am 2. und 4. Tage nach den letzten Tabletten. Diesmal blieb eine Senkung aus (siehe Abb. XVIb, Taf. XXII).

Ergebniss.

1. Labilität: a) Ruheabfall im poliklinischen Versuch bis zu 35 mm, b) Zeitschwankungen nicht grösser als 7 bis 8 mm.

2. Senkungstendenzen resp. spontane Senkungen: Nach dem Ausfall des Parallelversuches ist die Drucksenkung in der Klinik als Erfolg der Bettruhe anzusprechen. Druck- und Pulsfrequenz verlaufen durchaus parallel.

3. Yohimbin:

11. April 8^{45} Injection von 1 cg Yohimbin: Anstieg ca. 30 mm nach 4 Std. beendet,
1^{45} „ „ 2 „ „ „ „ 35—40 mm nach 5 Std. „
12. April 9^{00} „ „ 2 „ „ „ „ 30—40 „ „ 5 „ „
3^{90} „ „ 2 „ „ „ „ 40 mm auf 3 Std. verfolgt.

Eine Senkung nach Abklingen des Anstiegs trat nicht ein (Abb. XVIa, Tafel XXII).
2. Sept. 5^{45} Injection von 0,5 ccm Yohimbin: Anstieg ca. 20 mm auf $1^1/_2$ Std. verfolgt.

Nebenwirkungen: Leichte Frequenzsteigerung von Puls und Athmung. Am 11. April 2^{30} Klagen über Mattigkeit. In der Nacht auf den 13. April konnte Pat. vor Herzklopfen bis 12 Uhr nicht einschlafen.

4. Nitroglycerin: a) Einzeldosis: nach 0,5 mg Senkung 17 mm, in 30 Minuten Wiederansteigen; b) gehäufte Dosen erniedrigen den Druck am 19. April um ca. 6 mm.

5. Reststickstoffuntersuchung: Am 10. April fanden sich 0,03805 mg Reststickstoff pro ccm Blut, also ein normaler Werth. Auch war das Concentrationsvermögen der Nieren ausgezeichnet: das specifische Gewicht des Urins betrug bis zu 1027. Retentionssymptome bestanden nicht. Pat. war also für den beabsichtigten Zweck ungeeignet.

No. 6. Frau Sophie Z., 57jährig. Status post apoplexiam (duos annos antea). Leichte Hemiparese der rechten Extremitäten. Arteriosklerose auf der Grundlage von Adipositas und Praesenium.

Pat. wird eingeliefert mit stark arhythmischem Puls und etwas Albumen im Urin, in dessen Sediment spärlich hyaline und granulirte Cylinder gefunden werden. Der resistente Spitzenstoss reicht bis zur Mamillarlinie. Töne rein. Der zweite Aortenton accentuirt und klingend, an allen Ostien dominirend. Die Arterien geschlängelt, von rigider Wandbeschaffenheit. Die demente Pat ist äusserst unbehilflich, nicht nur wegen der Hemiparese, sondern vor allem infolge Fettleibigkeit und starkem Venter propendens (nach 16 Geburten). Sie soll in der Klinik die Aufnahme in ein Asyl abwarten. Während des Mai und Juni liegt sie dauernd zu Bett, nachher macht sie Uebungen im Gehen.



Die Irregularität des Pulses schwindet im Laufe des Juni. Der Urin wird schon in den ersten Tagen des klinischen Aufenthaltes eiweissfrei; sein specifisches Gewicht hält sich fast constant auf einer Höhe von 1017.

Die Veränderungen des Blutdrucks sind aus Abb. XVIIb, Tafel XXII ersichtlich.

Ergebniss.

1. Labilität: a) Ruheabfall bis zu 35 mm; b) Zeitschwankungen bis zu 36 mm.

2. Senkungstendenzen: Bei der Irregularität des Pulses (im Anfang) nicht einwandfrei nachzuweisen.

3. Yohimbin-Vasotoninwirkung: 24. Mai 8^{45} Injection von 1 cg Yohimbin: Anstieg ca. 50 mm, nach 5 Stunden abgefallen. Von 2 bis 6 Uhr steht der Druck 10 mm unter dem Ausgangswerth, am folgenden Tag 22 mm, am 3. Tag 25 mm. Die Pulsfrequenz ist in der ersten Stunde nach der Injection nicht beschleunigt, nimmt aber am Nachmittag zu. Die Athemfrequenz steigert sich in der ersten Stunde um 4 bis 5 Athemzüge. 27. Juni 5^{20} Injection von 1 ccm Vasotonin: Anstieg um 30 bis 35 mm auf $2^1/_2$ Std. verfolgt (Abb. XVIIa, Taf. XXII). Puls nicht beeinflusst, Athmung nur wenig ansteigend. Am folgenden Tag ist der Druck nicht gefallen.

Nach beiden Injectionen stellte sich in den ersten 10 Minuten ein leichter Abfall ein.

Die Differenz in der Athemwirkung erklärt sich zum Theil aus dem verschiedenen Zustand der Pat. an den Versuchstagen. Am 24. Mai ist die Pat. sehr ängstlich und hustet viel. Am 27. Juni liegt sie schon einen Monat in der Klinik und hat sich an die Druckmessungen nachgerade gewöhnt.

4. Nitroglycerin: Selbst 2 mg machen keine nennenswerthe Senkung.

No. 7. Frl. Anna Cl., 21 jährig. Nephritis chronica praecipue interstitialis mit arterieller Hypertension, Retinitis albuminurica, Symptomen von chronischer und zeitweilig acuter Urämie.

Das Nierenleiden hat sich vor etwa 2 Jahren schleichend entwickelt unter dem Einfluss feuchter Wohnung. Nie Oedeme; seit $1^1/_2$ Jahren periodisch Erbrechen. In den letzten Wochen rapide Abnahme des Sehvermögens.

Patientin wird am 7. Juni bewusstlos eingeliefert mit urämischen Krampfanfällen, die sich in der Klinik 22 mal wiederholt haben (7. Juni 19 Anfälle, 8. Juni 2 Anfälle, 9. Juni 1 Anfall). Im Urin anfangs 6 pM. Albumen, hyaline, granulirte Leukocytencylinder, freischwimmende Fetttropfen und verfettete Nierenepithelien. — Embryocardie; Pulsfrequenz 160, Rhythmus regelmässig. — Behandlung mit wiederholten Aderlässen, subcutanen NaCl-Infusionen, Enteroklyse, Digalen-Injectionen, Diuretin.

Nachdem die acute Urämie überwunden ist, folgt in den Tagen vom 12. bis 14. Juni eine Zeit, frei von bedrohlichen Symptomen; doch bleibt die Harnausscheidung gering. Erneute urämische Zustände vom 16. bis 19. Juni werden durch Digalen und Aderlässe abermals beseitigt, und gegen Ende des Monats ist der Status befriedigend.

Yohimbininjectionen sind gemacht am 8., 9., 15. und 17. Juni; es fragt sich, welchen Antheil diese Injectionen an der Besserung der Patienten gehabt, wie weit sie die Symptome beeinflusst und eventuell durch Hebung der Diurese die Entgiftung des Körpers unterstützt haben.

Die Urinausscheidung am 15. Juni nach 1,6 cg Yohimbin übertrifft mit 1400 ccm die der Tage vorher und nachher (siehe Abbildung XVIIIb, Tafel XXIII; die untere Linie giebt die Urinmengen an). Allein die noch stärkere Dosis vom 17. Juni, 2 cg Yohimbin, bleibt ohne jeden Effect, sodass also von einer Förderung der Diurese nicht gesprochen werden kann. Erst am 19. Juni setzt wieder eine kräftige Harnflut ein, d. h. am Tage nach intramusculärer Einspritzung von 1 ccm Digalen.



Was dann den Einfluss auf die urämischen Symptome anlangt, so hat das Yohimbin eher ungünstig eingewirkt. Das beweist wiederum die Injection vom 17. Juni. Vor der Einspritzung befand sich die Patientin recht wohl, nachdem freilich in den Nächten vorher schon Kopfschmerzen und Erbrechen aufgetreten waren. Jetzt löst das Yohimbin binnen einer Stunde auf's Neue Uebelkeit, Erbrechen, Kopfschmerz aus, und eine andere Therapie muss zu Hülfe kommen. — Die Abbildung verfolgt die Curven von Druck, Pulsfrequenz und Urinausscheidung bis Ende Juni.

Das weitere Schicksal der Patientin sei kurz erwähnt. Vom 7. Juli ab stellt sich wieder dauernd Erbrechen ein, sodass Patientin nur noch durch rectale Zuckerinstillationen ernährt werden kann. Babinski tritt auf, die Patellarreflexe werden lebhaft. Dazu gesellen sich die ersten Symptome der Herzschwäche: unregelmässiger Puls, Schmerzen auf der Brust, nächtliche Athemnoth. Am 24. Juli acute Debilitas cordis (mit hochgradiger Athemnoth und Lungenödem), die noch einmal durch grosse Dosen Digalen, Campher und Coffein behoben wird. Einige Tage später wird Patientin in ihre Heimat geholt. Dort stirbt sie drei Wochen danach an Herzschwäche.

Ergebniss.

1. Labilität: a) Ruheabfall nach Aufregung 37 mm.
   b) Zeitschwankungen sind unter so complicirten Verhältnissen nicht festzustellen.
2. Senkungstendenzen fehlen.
3. Yohimbinwirkung:
   8. Juni 2 Uhr 45 Min. (Zeit der Anfälle) nach 1 cg Anstieg um 15—20 mm; keine Senkung in 9 Stunden.
   9. Juni 2 Uhr 45 Min. (Zeit der Anfälle) 1 cg Anstieg um 20 mm auf 2 Stunden; in 9 Stunden kein Abfall.
   15. Juni 8 Uhr 35 Min. nach 1,6 cg Anstieg um 20 mm; in 11 Stunden kein Abfall.
   17. Juni 8 Uhr 30 Min. nach 2 cg Anstieg um 15—20 mm (Abbildg. XVIIIa, Tafel XXIII); in 10 Stunden kein Abfall.
   An den folgenden Tagen keine Senkung.
   Nebenwirkungen: Pulsbeschleunigung auf $1^1/_2$ Stunden, keine Athemwirkung. Nach 2 cg Kopfschmerz und Erbrechen (Auslösung eines urämischen Zustandes).
4. Nitroglycerin: Der Abfall ist selbst nach 2 mg gering und zeitlich eng begrenzt. Als Nebenwirkungen Hitzegefühl, Hämmern im Kopf, Kopfdruck, Brechreiz.
5. Reststickstoff-Untersuchungen sind bei dem negativen Ergebniss der Druckversuche unterblieben.

No. 8. Frau Veronika D., 53jährig. Nephritis chronica praecipue interstitialis mit arterieller Hypertension und starker Dilatation und Hypertrophie des linken Herzens. Retinitis albuminurica. Chronische Urämie.

Patientin will bis vor 8 Wochen immer gesund gewesen sein; seitdem klagt sie über Schmerzen in der Herzgegend und Athemnoth. Geschwollene Füsse sind nie aufgetreten. 4 Partus, 1 Abort. Lues, Potus negantur. Wassermann, in der Poliklinik bereits ausgeführt, war negativ. Seit 2 Jahren Menopause.

Status: Das seitenwandständige Herz pulsirt stark gegen die vordere Axillarlinie im 5. und 6. Intercostalraum. Ein lautes systolisches Geräusch ist nur über der Spitze zu hören. Ueber allen Ostien dominirt der accentuirte klingende zweite Aortenton. Ausgesprochener Drahtpuls. Athmung beschleunigt und leicht dyspnoisch. Ueber den Lungen spärliche Rasselgeräusche. Das Hepar ist in der Mamillarlinie

3 Querfinger unter dem Rippenbogen zu fühlen als consistenter, anfangs druckempfindlicher Tumor mit glattem, stumpfem Rand. Der Harn enthält in den ersten Tagen 2 prom. Albumen und hat ein specifisches Gewicht von 1016 bei 900—1200 ccm. Im Sediment finden sich spärliche granulirte Cylinder und verfettete Nierenepithelien. Druckpunkte (Mamillarpunkte, Ovarie, Intercostalpunkte); Steigerung der Sehnenreflexe.

Befund und Beschwerden werden gedeutet als leichte Decompensation eines Correnale, verbunden mit Intercostalneuralgie. Die Behandlung beschränkt sich in den ersten Tagen auf Bettruhe, Einreibungen und natürlich Nierendiät. Patientin fühlt sich dabei durchaus wohl.

Das ändert sich nach der ersten Injection vom 12. Juni (1 cg Yohimbin). 1 Stunde später kommt es zu Uebelkeit, Erbrechen und Kopfschmerzen, Symptomen, die erst schwinden, nachdem unter dem Einfluss von Digalen, NaCl-Instillationen und Aderlass die Harnmenge auf 1700—1900 gestiegen, das specifische Gewicht auf 1006 gesunken ist. Aufzufassen ist dieser Zustand als ein Frühstadium der Urämie; dafür spricht vornehmlich die ophthalmologische Untersuchung, die frische weisse Herde und Blutungen auf dem Augenhintergrund nachweist.

Anfang Juli ist der Zustand der Patientin so weit gebessert, dass sie täglich einige Stunden ausser Bett bleiben darf; während dieser Zeit bekommt sie täglich 2 g Diuretin, am 30. die letzte Dosis.

Am 1. August zweite Injection, diesmal von 1 ccm Vasotonin. Uebelkeit und Erbrechen treten nicht ein. Doch sinkt die Harnmenge (die bereits vorher eine absteigende Tendenz zeigte) weiter ab auf ca. 700—800 ccm täglich; die Herzbeschwerden nehmen zu, ein Transsudat im rechten Pleuraraum ist nachweisbar. Besserung tritt erst ein, nachdem vom 9. August ab täglich 3 mal 10 Tropfen Digalen gegeben worden sind.

Die Curven (Abbildung XIXb, Tafel XXIII) veranschaulichen das Verhalten von Blutdruck, Puls und Urinmenge. Nach der ersten Injection fehlt jede Druckwirkung in den nächsten Tagen. Nach der Vasotoninspritze dagegen bleibt der Druck längere Zeit, ca. 7—10 mm tiefer als der Ausgangspunkt 215 mm. Parallel steigen Pulsfrequenz und specifisches Gewicht des Harns, indess die Harnmenge abnimmt. Es handelt sich wohl um eine leichte Decompensation, wie ja auch der prompte Erfolg von Digalen beweist.

Nach den Injectionen ist das Urinquantum beide Male erheblich vermehrt.

Ergebniss.

1. Labilität: a) Ruheabfall bis zu 20 mm,
   b) Zeitschwankungen bis zu 22 mm (21. bis 23. Juni).
2. Senkungstendenz nicht vorhanden.
3. Yohimbin-Vasotoninwirkung:
   12. Juni 8 Uhr 30 Min. 1 cg Yohimbin: Anstieg 55 mm $1^1/_2$ Stunden lang; den ganzen Tag bleibt der Druck 20 mm höher als normal.
   1. August 5 Uhr 1 ccm Vasotonin: Anstieg 55 mm auf $2^1/_2$ Stunden verfolgt (Abbildung XIXa, Tafel XXIII).

Nach Yohimbin kein Druckabfall am nächsten Tage. Die geringe Senkung nach Vasotonin (vom 2.—8. August) ist nicht specifisch.

Die Nebenwirkungen sind entsprechend den verschiedenen Voraussetzungen am 12. Juni und 1. August andere nach Yohimbin und nach Vasotonin. Yohimbin löst urämische Symptome aus, Vasotonin befördert eine Decompensation. Die Pulsfrequenz ist nach beiden Injectionen in gleicher Weise gesteigert; die Athmung erreicht dagegen nach Vasotonin nicht die hohen Zahlen, wie nach Yohimbin.

Yohimbin: Steigerung der Athmungsfrequenz von 28—30 Zügen auf 45—47 $^3/_4$—$1^3/_4$ Stunde post inj.



Vasotonin: Steigerung von 21—30 auf 32—$36^3/_4$ binnen 1 Stunde post inj., auf 36—41 in 1—$1^3/_4$ Stunde post inj.

Zum Theil erklären die Beschwerden nach der ersten Injection (Erbrechen, Aufstossen) diese Differenz.

4. Nitroglycerin: Selbst nach 1,5 mg resultiren nur unwesentliche Druckverschiebungen um 4 mm, die nicht länger als 20—25 Min. vorhalten. Der auftretende Kopfdruck verbietet eine ausgiebige Anwendung des Mittels.

5. Reststickstoff-Untersuchungen: Eine künstliche starke Drucksenkung im Sinne der Fragestellung ist weder mit Yohimbin-Vasotonin, noch mit Nitroglycerin gelungen.

Die nach Vasotonin auftretende geringe Senkung um ca. 10 mm wurde trotzdem von Blutuntersuchungen begleitet. Es ergaben sich folgende Werthe:

23. Juni (Abklingen der urämischen Symptome bei guter Diurese):
Reststickstoff 0,079432 g in 100 ccm Blut,
Trockensubstanz 0,21377 g in 1 „ „

6. August (fünftägige Senkung um ca. 10 mm bei verminderter Diurese):
Reststickstoff 0,096566 g in 100 ccm Blut,
Trockensubstanz 0,21447 g in 1 „ „

22. August (nach Digalenwirkung):
Reststickstoff 0,0675057 g in 100 ccm Blut,
Trockensubstanz 0,21970 g in 1 „ „

Die Frage, wie weit eine Druckerniedrigung zweckmässig sei, ist damit natürlich nicht beantwortet; denn diese leichte Senkung ist lediglich Symptom einer Decompensation. Es bestätigt sich hier nur die alte Erfahrung, dass bei Herzschwäche der Reststickstoff des Blutes ansteigt [May (27)].

No. 9. Frau Mathilde G., 73jähr. Arteriothrombotische Hemiparese auf Grund seniler Arteriosklerose. Latente Nephritis; Hypertension.

Vor einem halben Jahr hat sich ganz allmählich — ohne Schlaganfall — eine linksseitige Lähmung ausgebildet. Der Lähmung voraus gingen Schmerzen in der linken Körperseite, die bis jetzt angedauert haben. Patientin kommt in die Klinik zur Linderung der Schmerzen und der Steifigkeit links.

Es bestehen geringe Atrophie und Muskelrigidität der linken Extremitäten bei Steigerung der Sehnenreflexe und Babinski links. Cor in normalen Grenzen, mit leisen reinen Tönen; zweiter Aortenton klappend. Die Radiales sind geschlängelt, ihre Wand ist verdickt. Im Urin ist anfangs eine Spur Albumen vorhanden; dauernd werden im Sediment spärliche granulirte Cylinder gefunden. Das Concentrationsvermögen der Nieren ist nicht gestört; an heissen Tagen wird ein Urin von 1026—1031 spec. Gewicht ausgeschieden.

Patientin bleibt nur in den ersten Tagen zu Bett. Die Veränderungen der Ruhewerthe von Puls und Blutdruck in der Zeit vom 6.—24. Juli spiegeln sich in Abb. XX b, Taf. XXIV wieder. Das continuirliche Absinken der Pulsfrequenz bringt keine Erklärung für das Thal in der Druckcurve.

Ergebniss.

1. Labilität: a) Ruheabfall durchschn. 30—40 mm, bis zu 60 mm (18. Juli).
b) Zeitschwankungen ab 20. Juli: 14 mm.

2. Senkungstendenzen: Spontane Senkung vom 6. zum 12. Juli um 9 resp. 18 mm.

3. Yohimbinwirkung: 12. Juli, 5 Uhr 10 Min. Injection von 1,5 cg; in den ersten 10 Min. Abfall um 10 mm: Initialsenkung oder Ruhewirkung? Dann Anstieg um 50—60 mm $2^1/_2$ Stunde verfolgt (Abb. XXa, Taf. XXIV). Nach 18 Stunden Druck wie beim Ausgangspunkt. Nach 24 Stunden wird ein Abfall des Drucks nachgewiesen;

er dauert vom 13. Juli Abends bis zum 16. Juli und hat seinen tiefsten Punkt am 14. Juli Morgens, d. h. nach 41 Stunden. Der tiefste Druckstand entfernt sich 42 mm vom Ausgangswerth.

Nebenwirkungen fehlen; Puls und Athmung sind unbetheiligt. Eine Controle konnte nicht gemacht werden, weil die (auswärtige) Patientin unerwartet schnell das Krankenhaus verliess.

4. Nitroglycerin: Bei eben dieser Patientin tritt eine gewisse Dauersenkung nach Nitroglycerin ein. Nach 1 mg fällt der Druck um 16—20 mm, ohne in $1^1/_2$ Std. wieder anzusteigen; ebenso lange hält die Frequenzsteigerung des Pulses vor.

Doch misslingt der Versuch, den Druck am folgenden Tage durch Aneinanderreihen von 5 mal 1 mg niedrig zu halten. $2^1/_2$ Stunden nach der letzten Dosis steht der Druck kaum unter der normalen Höhe. Von einer Fortsetzung der Nitroglycerincur wurde abgesehen, weil das vierte mg bereits Kopfschmerz ausgelöst hatte.

No. 10. Frau M., 52jähr. Mässige Adipositas. Diabetes mellitus, mittelschwer. Arteriosklerose mit Hypertension und Dilatation + Hypertrophie des linken Ventrikels. Ischias diabetica. Molimina climacterii (Menopause seit 8 Jahren).

Die Veränderungen im Zustand der Patientin während des Aufenthaltes in der Klinik sind folgende:

1. Durch diätetische Behandlung wird der Zuckergehalt des Harns continuirlich herabgesetzt:

11.—14. Aug.	80 KH-Zulage	Absinken von 65 g	auf	36 g
15.—25. „	30 „	„ „	„	10 g
26.—29. „	Keine Zulage	„	„	6,3 g
29. Aug. bis 4. Sept.	Hafercur	„	„	ca. 5 g
5.—10. Sept.	30 g Zulage + Hafer:	Anstieg	„	8—10 g

2. In Folge dieser Entzuckerung und einer localen Behandlung schwindet binnen $1^1/_2$ Wochen der Pruritus vulvae. (Bei der Aufnahme starkes entzündliches Oedem der Vulva und des Mons veneris, Intertrigo und Acne bis tief an den Schenkeln abwärts.)
3. Die klimakterischen Beschwerden (aufsteigende Hitze event. mit Schweissausbruch, Schlaflosigkeit, Herzklopfen u. s. w.) nehmen ab bis zur Hafercur; kehren aber vom 3.—4. Sept. ab wieder.
4. Ruhewerthe von Blutdruck und Puls sind in ihrem Verlauf auf Abb. XXIb, Taf. XXIV sichtbar. Puls und Athmung fallen ständig ab, der Blutdruck steigt dagegen gegen Ende wieder an.

Um festzustellen, ob Yohimbin an der Drucksenkung betheiligt ist, wird im November der Frau poliklinisch Yohimbin in Tablettenform (täglich 2 mal 0,5 cg 5 Tage lang) gegeben: eine Senkung trat binnen 48 Stunden nach der letzten Tablette nicht hervor.

Aus dem niedrigen Druckstand am 10. November (bei starker Zuckerausscheidung, aber geringen klimakterischen Beschwerden) lässt sich wohl schliessen, dass die klimakterischen Zustände in erster Linie den Blutdruck der Patientin beherrschen.

Ergebniss.

1. Labilität: a) Ruheabfall bis zu 30 mm.
   b) Vom 5. auf den 6. September 17 mm.

2. Senkungstendenzen resp. spontane Senkung: Der Ausfall der poliklinischen Controle lässt die periodische Drucksenkung in der Klinik auf periodische Besserung der klimakterischen Beschwerden zurückführen. Die Pulscurve geht bei dem Neuanstieg nicht mit!

3. Yohimbin-Vasotoninwirkung: 16. Aug., 4 Uhr 15 Min. Injection von 1,5 cg Yohimbin. Verlauf in den nächsten Stunden nicht verfolgt. Nach 12 Stunden



keine Senkung, nach 24 Stunden Senkung um 15 mm, nach 2mal 24 Stunden Senkung um 40 mm.

21. Aug., 9 Uhr 25 Min. Injection von 2 ct Yohimbin. Anstieg 45 mm 2 Stunden lang, nach 3 Stunden abgeklungen. Senkung weder an diesem, noch am folgenden Tage (Abb. XXIa, Taf. XXIV).

28. Aug., 9 Uhr 45 Min. Injection von 1 ccm Vasotonin. Anstieg 20 mm, keine nachfolgende Senkung, auch nicht am nächsten Tage.

7. Sept., 5 Uhr 30 Min. Injection von 1 cg Yohimbin. Anstieg 20 mm $1^1/_2$ Stunde verfolgt.

Nebenwirkungen: Nach allen Injectionen Stechen an Extremitäten und Genitalien. Puls und Athmungsfrequenz sind in den ersten Stunden nicht betheiligt, ausgenommen nach der starken Dosis von 2 cg, die Uebelkeit und Brechreiz hervorruft. Dagegen scheint nach allen Injectionen der Puls in den späteren Stunden und sogar am folgenden Tage noch beschleunigt zu sein. Dementsprechend giebt Patientin an, dass sie sich den Tag über unruhig fühlt und die Nacht vor Aufregung nicht schlafen kann. Ein Brompräparat (Adalin) bleibt ohne Erfolg. Während der poliklinischen Cur dieselbe Aufgeregtheit.

Ein Unterschied zwischen Yohimbin und Vasotonin in Bezug auf die Nebenwirkungen besteht nicht.

4. Nitroglycerin: Auch nach 2 mg nur Erniedrigung des Druckes um 10 mm auf $^1/_4$ Stunde.

No. 11. Herr Ernst K., 64jährig. Aorteninsufficienz auf arteriosklerotischer Grundlage. Starke Hypertension.

Patient wurde zuerst im Februar einer Vasotoninbehandlung unterzogen, nachdem eine Compensationsstörung (und damit seine Beschwerden) mit Hilfe von Digitalis beseitigt war. Status am 7. Febr.: Resistenter hebender Spitzenstoss im 6. Intercostalraum, 2 Querfinger ausserhalb der Mamillarlinie. Diastolisches Geräusch über Aorta und Sternum, systolisches Geräusch über der Mitralis, klingender stark accentuirter zweiter Aortenton. Pulsus celer et altus, inaequalis et irregularis. — Hepar leicht druckempfindlich, hart, glatt, 2 Querfinger unter dem Rippenbogen in Mamillarlinie hervorragend. — Im Urin Spur Albumen.

Im Februar waren Ruhewerthe nicht abgewartet worden. Da damals nach 0,5 cg Yohimbin im Gegensatz zu den stärkeren Dosen eine leichte Senkung in den nächsten Stunden beobachtet war, ist zur Controle am 30. August abermals 0,5 cg eingespritzt worden. Der Zustand des Patienten war ganz analog.

Ergebniss.

1. Labilität: Ruheabfall bis zu 25 mm.
2. Yohimbin-Vasotonin.

7. Febr. 9 Uhr 0,5 ccm Vas.; in 1 Stunde Abfall von 270 auf 263
„ $3^1/_2$ Stunden Abfall „ 260
„ 5 „ „ „ 255

9. „ 9 „ 1 „ „ Anstieg von 245 auf 265, 5 Std. lang; Rückkehr nachher auf 245 mm

13. „ 9 „ 1 „ „ „ „ 245 „ 267, 2 „ „ nach 24 u. 48 St. beidemal keine Senkung

30. Aug. Inj. von 0,5 cg Yoh.; Anstieg um 20 mm 1 Stunde verfolgt.

Nebenwirkungen: Die Pulsfrequenz steigt leicht an. Am 13. Februar in der 2. Stunde kurze Zeit Uebelkeitsgefühl.

No. 12. Frau L., 67jähr. Arteriosklerose; Dilatation des linken Herzens.

Pat. klagt über schlechten Schlaf und Luftmangel beim Arbeiten und Treppensteigen. Der Spitzenstoss reicht etwas über die Mamillarlinie hinaus. Ueber der



Mitralis systolisches Geräusch: 2 Aortenton klingend. — Stauungen sind nicht vorhanden, der Urin ist frei. Bei den ersten Untersuchungen ist mehrmals ein Druck von 190 bis 195 mm gemessen, ohne dass Ruhewerthe abgewartet wurden. Nachdem die erste Woche täglich 2, die zweite Woche 4, die dritte Woche täglich 6 Tabletten genommen sind, beträgt am 27. April der Druck nach 20 Minuten Warten 133 mm.

Uebersicht über die Ruhewerthe.

27. April	133			6 mal täglich 1 Tablette
4. Mai	158			
11. „	155			
18. „	120	70	19	Inj. von 2 cg
19. „	124	77	19	
27. „	123	79	21	Brom
2. Juni	120	74	19	
16. „	123	74	19	

Ergebniss.

1. Labilität: a) Ruheabfall bis zu 72 mm.
b) Zeitschwankungen: im Anfang fehlt die Pulsunterlage.

2. Senkungstendenz: Der dauernde Tiefstand des Druckes vom 18. Mai bis 16. Juni macht es wahrscheinlich, dass der natürliche Druckruhewerth bei der Patientin ein niedriger ist, dass also vorher nur unter zufällig ungünstigen Bedingungen der Blutdruck emporgeschnellt war.

3. Yohimbinwirkungen:

I. Einzeldosis: 18. Mai, 8 Uhr 50 Min., 2 cg Yoh.; nach 10 Minuten leichter Abfall, dann Anstieg um 25 mm, nach 3 Stunden noch nicht beendet. Nach $4^1/_2$ Std. keine Senkung unter den Ausgang. — Nebenwirkung: Puls und Athmung unbeeinflusst; subjectiv nihil.

II. Gehäufte Dosen: wochenlang täglich 6 Tabletten ohne Einfluss auf die Beschwerden, aber auch ohne Nebenwirkung. — Eine specifische Senkung ist nicht anzunehmen.

No. 13. Fräulein B., 62jährig. Adipositas; Arteriosklerose mit Hypertension. Cor nervosum.

Patientin leidet an nervösen Symptomen: Herzklopfen, Schlagen im Hinterkopf besonders beim Liegen, und schlechtem Schlaf. — Sie bietet bei der ersten Untersuchung das Bild einer hochgradigen Neurasthenie: Es bestehen starker Tremor manuum, Rosenbach, sehr lebhafte Sehnen- und Periostreflexe, aufgehobener Rachenreflex. Der Puls zeigt in bestimmtem Rhythmus wiederkehrende Extrasystolen, die im Ruhezustand seltener werden. Das Herz ist dabei in normalen Grenzen und bei functioneller Prüfung leistungsfähig. Ueber dem Sternum ein systolisches Geräusch.

Uebersicht (Ruhewerthe).

4. Mai	156	70	(jeder 5. Schlag eine Extrasyst.)	19	täglich 2 Tabl.
15. „	163	73	(„ 4. „ „ „)	21 Inj. 1 cg	
22. „	157	67	(pro Minute 3 Extrasyst.)		
31. „	170	64	(jeder 6. Schlag eine Extrasyst.)	21	täglich 4 Tabl.
7. Juni	155	70	(„ 8. „ „ „)		
17. „	158	89	(pro Minute 1 Extrasyst.)	$19^1/_2$	3 mal wöch. 2 Tabl.
1. Juli	178	66	(jeder 7. Schlag eine Extrasyst.)	22	
8. „	155	77	(„ 6. „ „ „)	18	
2. Aug.	137	70	(pro Minute 1 Extrasyst.)	17	



Ergebniss.

1. Labilität: a) Ruheabfall bis zu 40 mm.
b) Zeitschwankungen nicht festzustellen bei ungeeigneter Pulsbasis.

2. Senkungstendenzen: Spontane Senkung vom 8. Juli auf den 2. August 20 mm parallelgehend einer Besserung der Beschwerden und einer Abnahme der Extrasystolen.

3. Yohimbinwirkung:

I. Einzeldosis: 15. Mai, 8 Uhr 30 Min., 1 cg Yoh.; Anstieg 30—40 mm, nach 1 Stunde Abfall; in den folgenden 4 Stunden kein Sinken unter den Ausgangswerth. Nebenwirkung: Puls und Athmung unbetheiligt; 1 Stunde post inj. starker Tremor, Unbehagen.

II. Gehäufte Dosen: Bald Anstieg, bald Abfall im Laufe der Behandlung. Als Endergebniss keine Senkung. Nebenwirknngen: nach 4 Tabl täglich „Schlagen im ganzen Körper".

4. Nitroglycerin: 0,5 mg senken den Druck um 22 mm mit Wiederanstieg binnen $^1/_2$ Stunde. Als Nebenwirkung kurzdauernder Druck im Hinterkopf. — Die Senkung nach 1 mg wird verhindert durch Lachen und Unterhaltung.

No. 14. Herr Ge., 60jährig. Arteriosklerose mit Hypertension. Genuine Hypertrophie + Dilatation des linken Herzens. Myodegeneratio cordis.

Klagen über Athemnoth beim Treppensteigen und ständiges Druckgefühl in der Herzgrube. — Der resistente Spitzenstoss ist nach links verlagert, die Herzaction stark arrhythmisch. Geräusche sind nicht vorhanden. Der 2. Aortenton ist klingend, accentuirt. Hartes glattes Hepar zwei Querfinger unter dem Rippenbogen vorragend. Kein Albumen, keine Oedeme.

Uebersicht.

Nach 2 Yohimbindosen, die ohne therapeutischen und physiologischen Effect blieben, ist 5 Wochen lang Nitroglycerin gegeben. Dabei subjectiv Besserung der Athemnoth und Schwinden des Druckgefühls.

5. Mai	182	64 (irreg.)	20,	1 cg Yoh.
6. „	177	64 „	19,	2 Tabl. Yoh.
7. „	193	60 „	21,	3 mal tägl. 0,5 mg Nitroglycerin
13. „	180	60 „	23,	5 „ „ 0,5 „ „
20. „	191	70 „	21,	5 „ „ 0,5 „ „
27. „	183	53 „	20,	5 „ „ 0,5 „ „
3. Juni	172	55 „	22	
10. „	180	64 „	22	

Vom 15. Juli ab 4 Wochen Dauerbehandlung mit Yohimbin. Vom 5. August ab ist die Irregularität des Pulses geschwunden. Die hohe Pulsfrequenz und das Auftreten von Albumen im Harn giebt Veranlassung, einige Wochen Strophanthus einnehmen zu lassen; in dieser Zeit ist (bei regelmässigem Puls) eine Vasotonincurve aufgenommen. Im September 2. Yohimbinkur zur Controle der ersten. Auch nach ihr Steigerung der Pulsfrequenz.

15. Juli	180	89 (irreg.)	20,	3 mal wöchentl. 1 Tabl.
24. „	187	62 „	20,	3 „ „ 2 „
29. „	180 (gestern letzte Tabl.)	94 „	22,	3 „ „ 3 „
5. Aug.	176 („ „ „)	101 (regelm.)	26,	3 „ „ 3 „
12. „	168 (vorgestern „ „)	89 „	21	

19. Aug.	180	95 (regelm.)	24		T. Stroph. 5,0
24. „	178	72 „	17		T. Valer. 15,0
28. „	182	76 „	20, 1 ccm Vasot.		3 mal täglich
29. „	186	85 „	12		15 Tropfen.
5. Sept.	179	92 „	14; 6.—9. Septbr. 2 mal täglich 3 Tabletten Yohimbin.		
11. „	182 (vorgest. letzte Tabl.)	102 „	14		

Ergebniss.

1. Labilität: a) Ruheabfall bis zu 20 mm.
b) Zeitschwankungen: Die Pulsbasis ist bei den Patienten ohne Werth, Anfangs wegen der Irregularität, später wegen leichter Decompensation. Schwankungen des Drucks sind vor Allem in der Nitroglycerinperiode beobachtet; es pendelt da der Druck um einen Werth von 180 mm mit Ausschlägen von 10 mm nach oben und nach unten.

2. Eine Senkungstendenz besteht nicht.

3. Yohimbin-Vasotonin.

I. Einzeldosis: 5. Mai, 8 Uhr 40 Min., 1 cg Yohimb., Anstieg 15—20 mm, in $4^1/_2$ Stunden kein Abfall unter den Ausgangswerth. 6. Mai 2 Tabl. Yoh., Anstieg 15—20 mm in $3^1/_2$ Stunden, kein Abfall unter den Ausgangswerth. Nach 24 Stunden beide mal kein Abfall. Therapeutisch kein Effect; keine Nebenwirkung. 28. August 1 ccm Vas. Anstieg 15—20 mm 2 Stunden verfolgt. Keine Nebenwirkung.

II. Gehäufte Dosen scheinen in der Zeit vom 5. Juli bis zum 12. August eine Herabsetzung des Druckes von 180 auf 168 mm (48 Stunden nach den letzten Tabletten) bewirkt zu haben. Um das klar zu stellen, ist im September eine noch stärkere Dosis (2 mal täglich 3 Tabletten statt 3 mal wöchentlich 3 Tabletten) gegeben worden: eine Senkung war 48 Stunden nach den letzten Tabletten nicht da. Als Nebenwirkung Steigerung der Pulsfrequenz.

4. Nitroglycerin: Auch 1 mg senkt nur um etwa 10 mm. Keine Nebenwirkung. — Gehäufte Dosen (bis zu 5 mal täglich 0,5 mg) beseitigen ein lästiges, stets vorhandenes Druckgefühl im Epigastrium. Auf den Tagesblutdruck sind sie aber ohne Einfluss; denn es kommen in der Zeit vom 7. Mai bis 3. Juni ebensowohl Ausschläge nach oben wie nach unten vor.

No. 15. Herr Otto Gr., 67jährig. Arteriosklerose mit Hypertension, Dysbasia arteriosclerotica.

Patient verspürt seit einem Jahr Kribbeln und Brennen der rechten unteren Extremität. Das rechte Bein ist schwer, unsicher, stolpert leicht, bei längerem Gehen versagt es ganz, so dass Patient sich einige Zeit ausruhen muss. Herr Gr. ist ein kräftiger, breitschulteriger, etwas fettleibiger Mann. Neurasthenische Symptome fehlen. Am Herzen geringe Vergrösserung nach links und verstärkter zweiter Aortenton. Sonst Organe frei. Rechts fehlt die Pulsation der Arteria dorsalis pedis, der rechte Fuss ist merklich kühler.

Patient hat bereits Wärmeproceduren, Einreibungen mit Senfspiritus u. s. w. versucht — ohne Erfolg.

Uebersicht.

8. Mai	175	74	17	
9. „	170	70	16	Injectionen 1 cg Yohimbin
10. „	173	76	16	
16. „	165	65	17	4 Tabletten Yohimbin
17. „	159	70	17	3 mal täglich 0,5 mg Nitroglycerin
24. „	162	69	$16^1/_2$	6 mal täglich 0,5 mg Nitroglycerin



31. Mai	160	70	17	2mal täglich 3 Tabletten Yohimbin
7. Juni	165 (gestern letzte Tablette)	76	18	
8. „	156	68	17	
	Vom 8. Juni bis 8. Juli 3mal wöchentlich 3 Tabletten. Patient weilt 5 Wochen zur Cur in Kissingen.			
7. Aug.	149	80	16	(Heisser Tag: Patient transpirirt.)

Ergebniss:

1. Labilität: a) Ruheabfall bis zu 40 mm
b) Zeitschwankungen unwesentlich.

2. Senkungstendenzen resp. Spontansenkungen: Geringer Abfall am 16. Mai gegenüber den Zahlen am 8. und 9. Mai.

3. Yohimbinwirkung: I. Einzeldosis: 9. Mai 8 Uhr 30 Min. 1 ccm Yohimbin: Ganz leichter Anstieg, in $3^1/_2$ Std. keine Senkung, nach 24 Stunden keine Senkung. 16. Mai 8 Uhr 30 Min. 4 Tabletten Yohimbin: Nach 20 Minuten kurze plötzliche Senkung um 10 mg, gleich darauf Anstieg um 15 mm über den Ausgangswerth. In 5 Stunden kein Abfall. Nach 24 Stunden Senkung um 6 mm.

Nebenwirkung: Puls und Athmung unbetheiligt.

II. Gehäufte Dosen. 8 Tage lang je 6 Tabletten (gleich 3 cg) machen keine Senkung. Therapeutisch kein Erfolg, weder in diesen 8 Tagen noch in der Zeit vom 8. Juni bis 8. Juli (3mal wöchentl. 3 Tabletten).

Nebenwirkungen fehlen, keine Sexualwirkung.

4. Nitroglycerin: 0,5 mg Senkung um 12 mm in 15 Min. abklingend, 1,1 mm Senkung um 25 mm in 30 Min. abklingend. Momentan entsteht nur Hitzegefühl; nach längerem Nehmen von 6mal täglich 0,5 mg Klagen über Mattigkeit. Therapeutisch kein Erfolg.

No. 16. Herr B., 55jährig. Status post hemiplegiam. Arteriosklerose mit Hypertension auf der Grundlage von Bleiintoxication und Senium praecox. Bleineurasthenie.

Patient hat vor einem halben Jahre einen Schlaganfall ohne Bewusstseinsverlust erlitten. Die Lähmungserscheinungen sind fast völlig zurückgegangen, nur ist ein

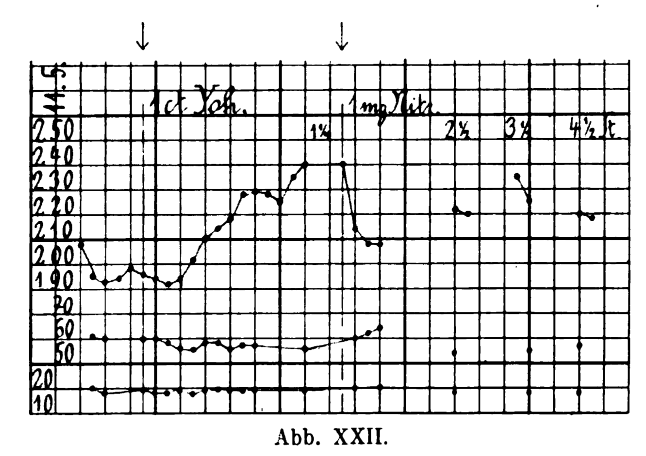


Abb. XXII.

lästiges Kribbeln in der linken Körperhälfte zurückgeblieben, das den Patienten zur Klinik führt. Hier wird eine Anästhesie der linken Körperhälfte festgestellt. Der Herzstoss liegt in der Mamillarlinie, im 6. Intercostalraum, und ist resistent. Der 2. Aortenton ist accentuirt und klingend. Die Arterien sind dickwandig und geschlängelt.



Ergebniss.

1. Labilität: Ruheabfall bis 23 mm.

2. Yohimbinwirkung: 11. Mai 8 Uhr 45 Min. 1 cg Yohimbin: Binnen einer Stunde bedrohlicher Anstieg um 45 mm, der mit Nitroglycerin unterdrückt werden muss. Nach $2^1/_2$, $3^1/_2$ und $4^1/_2$ Stunden noch Werthe 25 mm über dem Ausgangspunkt. Puls und Athmung sind kaum alterirt. Am folgenden Tage steht der Druck 22 mm niedriger.

3. Nitroglycerin: Prompter Abfall um ca. 30 mm nach 1 mg.

No. 17. Herr Albert K., 28jährig. Neurasthenia vasomotoria mit arterieller Hypertension.

Wohlgenährter Mann mit stark ausgesprochenen neurasthenischen Symptomen: Sehnen- und Hautreflexe ++, Lidflattern, herabgesetzter Rachen- und Cornealreflex. Alle Organe intact. Cor nicht vergrössert, 2. Aortenton klappend. Seit vor 3 Jahren der Arzt dem Patienten mitgetheilt hat, er habe einen abnorm erhöhten Blutdruck von 190 mm, läuft Pat. von Poliklinik zu Poliklinik und meldet sich immer aufs Neue krank. Jetzt „erholt" er sich schon seit 2 Monaten; seine Beschwerden (Mattigkeit und Klopfen in den Adern) sind inzwischen geschwunden. Für Bleiintoxication ist kein Anhaltspunkt, Blutbild normal.

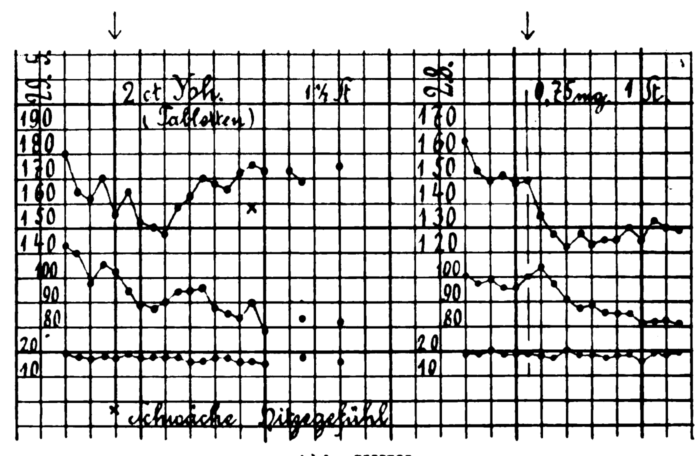


Abb. XXIII.

Uebersicht.

12. Mai	167	96	15	
19. „	165	87	16	Injection von 1 cg Yohimbin, 3 mal täglich 1 Tablette Yohimbin
29. „	152	89	17	4 Tabletten Yohimbin unter Controle
30. „	148	78	17	
31. „	155	83	17	
6. Juni	145			3 mal wöchentlich 2 Tabletten
27. „	140 (10 Tage nach den letzten Tabletten)	81	17	
2. Aug.	149	100	19	3 mal täglich 0,75 mg Nitroglycerin
10. „	155	86	16	

Ergebniss.

1. Labilität: a) Ruheabfall bis zu 35 mm
   b) Zeitschwankungen: Bei dem äusserst variablen Puls fehlt die Vergleichsbasis.

2. Senkungstendenzen: Zu erkennen in dem Abfall vom 31. Mai auf den 6. Juni. Auch der niedere Druck am 27. Juni kann hier gelten, denn die letzten Tabletten sind 10 Tage früher schon genommen worden. Als Gegensatz Anstieg zugleich mit dem Auftreten von Extrasystolen vom 2. auf den 10. August.

3. Yohimbinwirkung: I. Einzeldosis: 19. Mai 8 Uhr 30 Min. keine Wirkung in $2^1/_2$ Stunden nach 1 cg; 29. Mai 8 Uhr 30 Min. 4 Tabletten Yohimbin, nach $^1/_4$ Stunde leichter Abfall 5 Minuten lang. Anschliessend Anstieg 15 bis 20 mm. In 3 Stunden keine Senkung unter den Ausgangswerth, nach 24 und 48 Stunden gleichfalls nicht.

Nebenwirkung: 1 Stunde post inj. 5 Minuten lang Klagen über Hitzegefühl und Mattigkeit. Puls und Athmung kaum betheiligt.

II. Gehäufte Dosen: In der Zeit vom 19. auf den 29. Mai (3mal täglich eine Tablette Yohimbin) sank der Druck um 13 mm. Doch schloss sich in der folgenden Woche eine leichte spontane Senkung an, sodass die specifische Wirkung wieder in Frage gestellt wird.

Die Tabletten mussten ausgesetzt werden, weil Patient über Abnahme des sexuellen Bedürfnisses klagte.

4. Nitroglycerin: Nach 0,75 mg Dauerabfall um 20 mm, 1 Stunde lang verfolgt. Die günstigen Aussichten auf eine vielleicht länger dauernde Nachwirkung verwirklichen sich nicht. Patient bekommt für eine Woche 3mal täglich 0,75 mg, ohne dass der Druck absinkt. In den letzten Tagen hat die Medicin lästigen Kopfdruck hinterlassen.

No. 18. Herr G., 64jährig. Arteriosklerose mit geringer Hypertension. Dilatatio cordis nach rechts und links; Asthma cardiale. Emphysem, Bronchitis chronica.

Patient leidet seit 4 Jahren an nächtlichen Anfällen mit Pfeifen auf der Brust, bei denen er an's Fenster stürzen muss, um Luft zu kriegen; Dauer 10—20 Minuten.

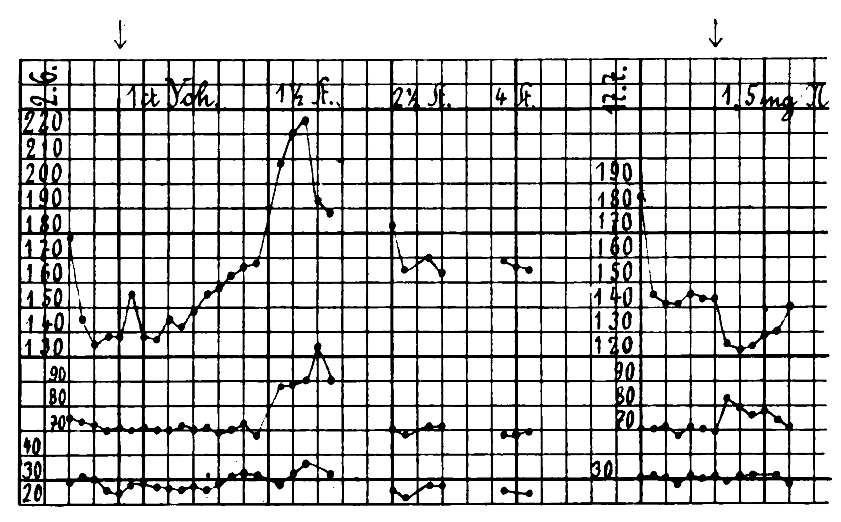


Abb. XXIV.

Für die Diagnose Asthma cardiale bestimmend ist die Angabe, dass die Anfälle am Tage durch heftige Bewegung ausgelöst werden. Bestätigt wird diese Annahme später durch den therapeutischen Effect von Strophanthus, während die Bronchitis sogar noch zunimmt. Der Blutdruck ist nur leicht gesteigert.

Ergebniss.

1. Yohimbin: 2. Juni 8 Uhr 20 Min. Injection von 1 cg Yohimbin: Innerhalb der ersten Stunde Anstieg um 18 mm ohne Betheiligung von Puls und Athmung. Dann mit



Auslösung eines asthmatischen Zustandes bis 10 Uhr rapider Anstieg auf Maximal 230 mm, pro Minute ca. 3 Anfälle mit je 7 bis 10 Athemstössen, tiefes fauchendes verlängertes Exspirium, Gesicht geröthet, Schweissausbruch. $2^1/_2$—4 Stunden post inj. wieder Ruhewerthe, die 25 mm höher liegen als der Ausgangswerth. An den folgenden Tagen dauernd Anfälle, sodass eine Spätwirkung nicht anzunehmen ist. Eine Vasotonin-Controle konnte nicht gemacht werden, da Patient der Aufforderung nicht nachkommt. Er nimmt die ihm von der Klinik verordnete Strophanthustinctur und wird erst weiter behandelt, nachdem die Anfälle daraufhin geschwunden sind.

2. Nitroglycerin: 0,5 mg: Senkung 13 mm in 25 Minuten wieder ansteigend,
1 mg: „ 14 „ „ 30 „ „ „
1,5 mg: „ 21 „ „ 21 „ „ „
(Patient fühlt sich wie betäubt.)

No. 19. Herr D., 58jähr. Arthritis urica; Arteriosklerose mit Hypertension.

Patient hat vor einigen Wochen den ersten typischen Gichtanfall am rechten grossen Grosszehgelenk erfahren, und er klagt jetzt noch über ziemliche Schmerzen. Von sonstigen gichtischen Symptomen findet sich nur ein Tophus am linken Ohr. Die Gichtbehandlung beschränkt sich auf Anordnung purinfreier Kost; nach einigen Wochen lassen die Schmerzen nach.

Uebersicht.

8. Juni (8 Uhr 40 Min.)	183		86	19	1 cg Yoh. inj. (s. umstehend)
(9 „ 5 „)	172		80	19	
9. „	183		79	23	
10. „	180		80	24	3 mal wöchentl. 2 Tabl. Yoh.
17. „	165	(gest. letzte Tablette)	77	18	3 „ „ 2 „ „
24. „	156	(„ „ „)	92	24	.
1. Juli	157	(vorgest. letzte Tabl.)	80	23	
8. „	145		83	$23^1/_2$	3 mal wöch. 3 Tabl. Yoh.
14. „	144	(nach 48 Stunden)	86	23	3 „ „ 3 „ „
21. „	146	(„ 24 „)	88	25	
28. „	148		80	22	3 mal wöchentl. 3 Tabl.
11. Aug	142		76	24	
17. „	136		71	24	2 cg Yoh. inj.
18. „	140		73	26	
22. „	137		76	16	2 ccm Vas. inj.

Ergebniss.

1. Labilität: a) Ruheabfall bis 40 mm.

b) Zeitschwankungen: Die Pulsbasis versagt wie oft in poliklinischen Fällen. Unberechenbare Ausschläge vom 24. Juni bis 28. Juli.

2. Senkungstendenz: Vom 1. auf den 8. Juli sinkt der Druck spontan weiter um 12 mm, vom 11. auf den 17. Aug. um 6 mm.

3. Yohimbinwirkung: I. Einzeldosis.

8. Juni 8 Uhr 40 Min. 1 cg Yoh.: In den ersten 25 Min. Abfall um 10 mm; wohl Ruheabfall, da erst $^1/_4$ Stunde abgewartet war. Parallel sinkt die Pulsfrequenz. Anschliessend leichter Anstieg 5—10 mm. In 3 Stunden keine Senkung.

17. Aug. 8 Uhr 35 Min. 2 cg Yoh.: Nach $^1/_4$ Stunde Anstieg um 30—32 mm. In $3^1/_2$ Stunden ist der Ausgangspunkt noch nicht wieder erreicht. Nach 24 Stunden keine Senkung. Nach 9 Uhr war Patient kalt geworden (Zug vom Fenster her). 9 Uhr 50 Min. wird er warm in Wolltücher eingepackt, so dass er in einer halben Stunde zu schwitzen anfängt. Dabei sinkt der Druck um 10 mm. Zur Controle, wie viel an dem Anstieg auf das Conto der Abkühlung kam, wird eine Injection von 2 ccm Vaso-



tonin gemacht: diesmal liegt Patient warm eingehüllt zu Bett, geräth auch nach $1^1/_2$ Stunden in Schweiss. (Dass geringe Wärmestauung und mässige Schweissproduction den Blutdruck nicht steigern, eventuell sogar erniedrigen, ist inzwischen bei einem andern Patienten im Schwitzkasten festgestellt worden.)

22. Aug. 4 Uhr 30 Min. 2 ccm Vas.: Nach $^1/_4$ Stunde Anstieg um 10—15 mm. 2 Stunden verfolgt.

II. Gehäufte Dosen: Die Werthung der Drucksenkungen nach 3 mal wöchentl. 2—3 Tabletten vom 1. Juni auf den 1. Juli und vom 28. Juni auf den 11. August wird eingeschränkt durch die anschliessenden spontanen Senkungen, die doch kaum mehr als Nachwirkung angesehen werden dürfen. Auch ist ja nach den Einzeldosen eine Spätsenkung nicht beobachtet. — Nebenwirkungen fehlen; keine Sexualwirkung.

4. Nitroglycerinwirkung: Patient D. ist ein Beispiel für die Collapswirkungen, die gelegentlich nach Nitroglycerin gesehen werden. Besonders wichtig scheint mir der Fall darum, weil nach 0,75 mg noch keinerlei bedrohliche Erscheinungen auftreten und nichts darauf hindeutet, dass eine geringe Steigerung der Dosis so heftig angreifen wird. Die Pulsfrequenzzunahme ist nach 30 Min. beendet; sie dauert bei andern Patienten oft länger. Die Drucksenkung um 9—11 mm d. h. um

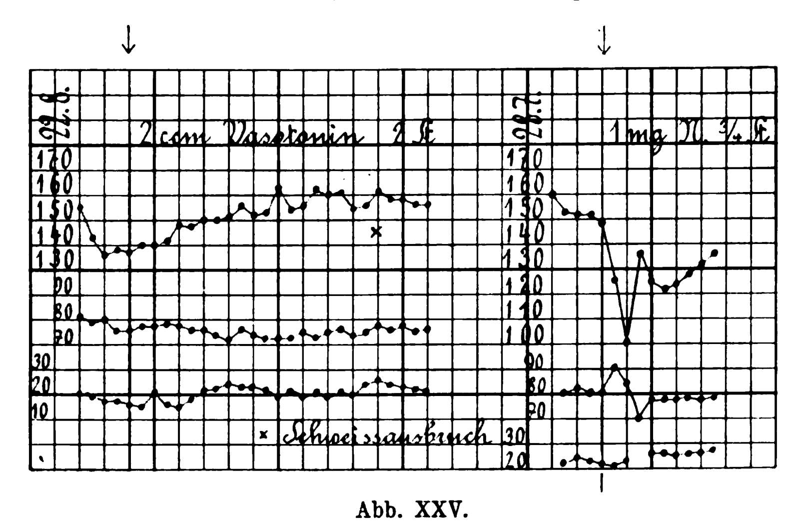


Abb. XXV.

6—8 pCt. ist nicht besonders gross, und trotzdem bei 1 mg schon ein Collaps. Nicht zufällig etwa in Folge einer augenblicklichen Indisposition, sondern zweimal, also mit einer gewissen experimentellen Sicherheit.

Die Erscheinungen nach 1 mg waren folgende: Nach 4—5 Min. fällt der Blutdruck rapide ab, bis zu 30 pCt. binnen 5—6 Min., und arbeitet sich dann langsam wieder empor; so zwar, dass nach $^3/_4$ Stunden das Ausgangsniveau noch nicht erreicht ist. Die Pulszahl, Anfangs in der üblichen Weise anschwellend, sinkt plötzlich tief herunter. Kalter Schweiss bricht aus, Patient wird schwindelig, benommen, die Gesichtsfarbe ist aschfahl. Doch so schnell der Zustand gekommen, so schnell ist er vorbei: nach $^1/_4$ Stunde fühlt sich Patient wieder verhältnissmässig wohl, wenn auch für den nächsten Tag einmal noch ein gewisses Schwächegefühl zurückbleibt.

No. 20. Herr N., 71jähr. Senile Arteriosklerose mit Hypertension. Hypertrophie + Dilatation des linken Herzens. Angina pectoris. Neurasthenie.

Die Beschwerden des Patienten bestehen in Schmerzattaquen vom Rücken und von der Herzgrube ausgehend, in den linken Arm bis zum Ellbogen ausstrahlend; sie sind verbunden mit einem Beklemmungsgefühl und knapper Luft. Die Anfälle kommen

nach stärkeren Bewegungen, oft schon nach dem Bücken, meist auf der Strasse nach einigem Gehen.

In den letzten 14 Tagen sind Nitroglycerintabletten ohne Erfolg angewendet worden. Letzte Anfälle vor 4 Tagen, gestern und heute; Dauer 5—10 Minuten.

Uebersicht.

29. Juni	148	76	15	Inj. 1 cg Yoh.
30. „	153	76	20	3 mal wöchentlich 2 Tabletten
6. Juli	156	74	20	
13. „	158	69	18	

Ergebniss.

1. Labilität: Ruheabfall bis 30 mm.

2. Yohimbin: I. Einzeldosis.

29. Juni 4 Uhr 30 Min. 1 cg Yoh. Anstieg 10—15 mm $2^1/_2$ Stunden verfolgt. Am folgenden Tag keine Senkung. Nebenwirkung: Der Puls wird kaum beeinflusst, die Athmungsfrequenz steigt.

II. Gehäufte Dosis: Keine Senkung, kein therapeutischer Effect.

3. Nitroglycerin: 0,75 mg erniedrigen den Druck um 3—6 mm auf 10 Min. Nach gehäuften Dosen gleichfalls kein Erfolg.

No. 21. Herr Amandus H., 69 jähr. Arteriosklerose mit geringer Hypertension (in Folge von Senium und atypischer Gicht), Cephalaea und Vertigo arteriosclerotica.

Patient kommt hauptsächlich wegen ständiger Kopfschmerzen, die sich beim Bücken zu unerträglicher Heftigkeit zu steigern pflegen. Beim Gehen überfällt ihn öfter ein Schwindelgefühl. Auf der Strasse ist er so unsicher, dass er nur mit seiner Frau ausgehen kann. — Der Status bietet, abgesehen von starker Schlängelung der Arterien und Wandverdickung der Arterien, keine Besonderheiten. Cor in normalen Grenzen mit reinen Tönen. Nase und Ohren sind von den Specialkliniken gesund befunden. Urin frei von Albumen und Sediment.

Uebersicht.

25. Juli	146	78	15	Inj. von 0,8 cg Yoh.
27. „	150	76	15	3 mal wöchentlich 2 Tabletten
7. Aug.	(letzte Tabletten am 2. Aug.)			
	137	68	15	3 mal wöchentlich 2 Tabletten

14. Aug. Patient theilt schriftlich mit, dass die Tabletten seine Beschwerden nicht gebessert haben. Er ist heute zur Erholung auf 4 Wochen verreist.

7. Sept. Nach 14 Tagen Ruhe und Waldluft sind die Kopfschmerzen von selbst geschwunden. Doch klagt Patient noch über Schwindel bei jeder Bewegung.

7. Sept.	138	68	14
11. „	137	65	13

Ergebniss.

1. Labilität: Ruheabfall nicht über 20 mm.

2. Senkungstendenzen resp. spontane Senkungen: Die Pulzfrequenz sinkt vom 27. Juli zum 7. Aug. von 76 auf 68 Schläge und bleibt dann niedrig. Das dauernde Parallelgehen von Puls und Druck berechtigt zu der Annahme, dass die obige Drucksenkung eine spontane ist.

3. Yohimbinwirkung: I. Einzeldosis.

25. Juli 4 Uhr 30 Min. Inj. 0,8 cg Yoh.: Anstieg 15—20 mm $2^1/_2$ Stunden verfolgt. Keine Nebenwirkung; Puls und Athmung unbeinflusst.

Am übernächsten Tag keine Senkung. — Therapeutisch kein Effect.



II. Gehäufte Dosen: Eine specifische Senkung ist nicht anzunehmen. Therapeutisch kein Erfolg.

4. Nitroglycerin: Nach 0,75 mg Senkung um 4—6 mm auf 25 Min. 3 mal täglich 0,5 mg scheinen das Schwindelgefühl günstig beeinflusst zu haben.

No. 22. Herr Eugen Z., 43jährig. Insufficientia valvularum aortae compensata. Aortite subaigue. Lues.

Vor etwa 10 Jahren luetische Infection, unbehandelt. Seit 2 Jahren nach anstrengender Arbeit Herzklopfen. In den letzten Monaten nach Arbeit oder Aufregung Schmerzanfälle, die von der Brust aus sich nach beiden Armen hinziehen; kein Vernichtungsgefühl, keine Athemnoth bei den Anfällen. Im letzten Jahr sind bereits zwei Schmiercuren gemacht worden mit anschliessender Jodbehandlung; während und nach den Curen Linderung der Anfälle. Auch die dritte, eben beendete Schmiercur hat die Schmerzattacken gemildert: vorher 3—4 mal Tags Anfälle bis zu $1/2$ Stunde dauernd, jetzt kürzere Anfälle nur Abends.

Uebersicht.

10. August	125	79	24	1 cg Yohimbin.
11. „	132	84	24	2 cg „
12. „	127	84	20	

Patient ist am 11. August $1^1/_2$ Stunden post inject. ohne Schaden eine Stunde spaziren gegangen. Da seit dem 10. Schmerzen nicht mehr aufgetreten sind, wird eine Dauerbehandlung versucht: Patient sollen jeden zweiten Tag 4 Tabletten nehmen.

24. August	122	66	18

Patient hat am 13. August abends 7 Uhr 4 Tabletten eingenommen und ist dann langsam spaziren gegangen. $3/4$ Stunden nach dem Einnehmen überaus heftiger Schmerzanfall, von halbstündiger Dauer; er wartet das Abklingen auf einer Bank liegend ab, ist aber nachher so schwach, dass seine Frau ihn kaum in die Wohnung zurückbringen kann.

In der folgenden Nacht zweiter heftiger Anfall, seitdem allnächtlich und allabendlich. Tabletten hat er nicht mehr genommen.

31. August	126	66	$22^1/_2$

Patient hat inzwischen Nitroglycerin, 0,5 mg pro Dose, versucht; die Anfälle sind nicht seltener geworden, sie lassen sich aber binnen 5 Minuten unterdrücken.

Anfang October haben die Anfälle an Häufigkeit zugenommen. Patient macht erneut einen Versuch mit Yohimbin: 2 Wochen lang jeden zweiten Tag 2 Tabletten. Ein Einfluss auf die Anfälle ist nicht erkennbar, sodass Patient nunmehr in die Klinik aufgenommen wird. Hier lassen die Erscheinungen unter indifferenten Medicamenten und Bettruhe nach.

Ergebniss.

1. Labilität: Ruheabfall 20—25 mm.

2. Yohimbinwirkung: I. Einzeldosis.

10. August 4 Uhr 40 Min. 1 cg Yohimbin: ohne Einfluss.

11. August 3 Uhr 40 Min. 2 cg Yohimbin: Anstieg um 10 mm 3 Stunden verfolgt.

Nebenwirkung: Leichtes Ansteigen der Pulsfrequenz. Die zu Hause eingenommenen 4 Tabletten lösen auf dem Höhepunkt der Yohimbinwirkung (bei gleichzeitiger Bewegung) einen besonders heftigen Anfall auf.

II. Gehäufte Dosen: ohne therapeutischen Effect.

3. Nitroglycerin: 0,75 mg: Senkung um 14 mm in 20 Minuten verklungen. Im Anfall coupiren 0,5 mg binnen 5 Minuten den Schmerz.



Kurz zusammengestellt ist das Resultat der Yohimbinversuche folgendes:

1. Druckwirkung.

Nach Dosen von 0,5—2 cg beginnt die Druckreaction in 4 Fällen mit leichtem Abfall innerhalb der ersten 10 Minuten, der etwa der Drucksenkung im Thierversuch entsprechen könnte. Die Differenz der Applicationsweise (dort intravenös, hier subcutan) macht es verständlich, warum der Abfall so selten beobachtet wird. Auch in den obigen Fällen bleibt es zweifelhaft, ob nicht nur eine Fortsetzung des Ruheabfalles vorliegt.

Binnen $^1/_4$—$^1/_2$ Stunde setzt in allen Fällen (zweimal erst nach grösserer Dosis) ein Anstieg um 5—35 pCt. ein, dessen Höhepunkt in $^3/_4$—1 Stunde post inject. erreicht zu sein pflegt. Die Dauer erstreckt sich auf 1—5 Stunden. Die absolute Höhe der Drucksteigerung geht nur in zwei Fällen über das Maass der üblichen Druckausschläge hinaus.

Wo ein Abfall abgewartet wurde (in 5 klinischen Fällen Controle über 10 Stunden, in 7 poliklinischen über 4—5 Stunden) trat eine Senkung unter den Ausgangswerth nicht ein.

Der klinische Fall der Frau G. (No. 9) legt die Annahme einer Spätsenkung nahe, die nach 24 Stunden zuerst auftritt und sich über mehrere Tage hinzieht. Eine Controlprobe konnte bei dieser Patientin nicht gemacht werden. Bei den anderen 5 klinischen Patienten gab es eine solche Spätsenkung nicht, resp. ihre Annahme wurde durch den Ausfall von Controlinjectionen ausgeschlossen. Unter den poliklinischen Patienten ist in 8 Fällen auf eine solche Nachwirkung der Einzeldosis gefahndet worden. Nur in einem einzigen Fall (Patient Br., No. 16) war der Druck nach 24 Stunden um 20 mm tiefer.

Nach diesem ungünstigen Ergebniss der Einzeldosis blieb für gehäufte Dosen nicht viel zu erwarten. In der That ist unter den poliklinischen Fällen, die mit grossen Mengen behandelt wurden, kein einziger einwandfreier Fall von künstlicher Drucksenkung. Ich glaube daher, das Yohimbin-Vasotonin als Druckmittel ablehnen zu müssen.

2. Nebenwirkungen.

a) Subjective Beschwerden sind nur in einem Drittel der Fälle aufgetreten und waren dann meist bedingt durch den disponirten Zustand der Patienten. So wurde bei zwei Patienten mit chronisch-interstitieller Nephritis ein urämischer Zustand ausgelöst, der nach Lage der Dinge nicht mehr fern sein konnte; ein Patient mit Asthma cardiale bekam nach 1 cg unter meinen Augen seine Anfälle; Patient Z. (anginoide Beschwerden) giebt an, eine besonders heftige Attacke erfahren zu haben, als er kurz nach dem Einnehmen von 4 Tabletten spaziren ging. Und Frau M. endlich (klimakterische Beschwerden) blieb Tag und Nacht aufgeregt und hatte noch am nächsten Tag Pulsbeschleunigung (nach Vasotonin ebenso wie nach Yohimbin); sie klagte dabei über Stechen in Extremitäten und Genitalien, womit zum ersten Male eine Genital-



wirkung berührt würde. Bei anderen Patienten stellte sich nur 4 mal ein leichtes Unbehagen ein.

Frau M. befand sich seit langem in Menopause, so dass die Genitalwirkung eine sexuelle Färbung nicht besass. Im Ganzen sind 7 männliche Patienten nachträglich auf Sexualwirkungen befragt worden, darunter 3 ältere Leute, die den Verkehr schon aufgegeben hatten: sie verneinten jeden Einfluss. Nur Patient Ko., ein Neurasthenicus, gab (spontan) an, die Libido habe nach den Tabletten nachgelassen. Es beweist das natürlich nichts gegen die Wirksamkeit des Mittels als Aphrodisiacum; denn die Gedanken der Leute waren diesen Dingen ganz fern. Man wird nur schliessen dürfen, dass die Gefährdung der Arteriosklerotiker durch event. sexuelle Aufgeregtheit nicht eben gross ist.

b) Die Pulsfrequenz war in 7 (von 18 Fällen) beschleunigt, 3 mal unabhängig von den Nebenerscheinungen.

c) Eine Frequenzsteigerung der Athmung fand sich 6 mal, meist einhergehend mit den geschilderten Beschwerden. In 2 Fällen trat bei dem Controlversuch mit Vasotonin diese Athemwirkung zurück (zum Theil wegen anderer Voraussetzung).

3. Therapeutische Wirkung.

Bei der zweifellos vorhandenen starken Einwirkung des Yohimbins auf die Blutvertheilung bleibt es für die therapeutische Anwendung ziemlich gleichgültig, ob das Mittel den Blutdruck herabsetzt oder steigert; man braucht ja nur die Consequenz zu ziehen, dass man den Patienten für die Dauer des Anstiegs in Ruhe hält [wie es übrigens Grabi (16) bereits aus empirischen Gründen empfohlen hat]. Hier entscheidet nur die klinische Erfahrung.

Es ist vielleicht ein Zufall, dass ich unter den wenigen (5) einschlägigen Fällen Erfolge nicht gesehen habe. Ein auf Nitroglycerin prompt reagirender Patient mit anginoiden Anfällen schien Anfangs Erfolg zu spüren; später wurde ein heftiger Anfall ausgelöst und eine 14 tägige Cur versagte gänzlich. Bei einer anderen Angina pectoris, bei Asthma cardiale, bei intermittirendem Hinken, bei arteriosklerotischem Kopfschmerz und Schwindel war ein Einfluss nicht zu sehen. Auch bei den 4 Fällen mit Asthma bronchiale liess sich von specifischer Wirkung nicht sprechen.

Zusammenfassung.

I. Untersuchungsmethode. Zur Vermeidung von Fehlerquellen bei Druckversuchen wird eine Methode continuirlicher Messungen empfohlen, dergestalt, dass alle 5 Minuten der Blutdruck und in der Zwischenzeit die einzelnen Minutenwerthe von Puls (und Athmung) festgestellt werden.

a) Als Ausgangspunkt für Vergleiche von Stunde zu Stunde und von Tag zu Tag dient ein „Ruheniveau", auf dem sich der Blutdruck nach Absinken von Druck- und Pulswerthen 10—15 Minuten unverändert erhält. Die absolute Höhe des „Ruheabfalls" erlaubt zugleich einen Schluss auf die mittlere Schwankungsbreite des Druckes, so dass ev. künstliche Beeinflussungen richtiger eingeschätzt werden können.



b) Die dem Ruheniveau zeitlich entsprechenden Pulszahlen besitzen einen gewissen selbständigen Werth für die Beurtheilung von Druckbewegungen.

1. Druckschwankungen von Tag zu Tag auf gleicher Pulsbasis („Zeitschwankungen") beweisen eine Labilität des Blutdrucks. Künstliche Druckbeeinflussungen sind nur dann richtig zu bewerthen, wenn man die Breite dieser spontanen Schwankungen überblicken kann.

2. Jede Veränderung der Pulsbasis deutet darauf hin, dass es sich um nicht mehr vergleichbare Werthe handelt. Speciell pflegt ein gemeinsames Herabgehen der Druck- und Pulszahlen bei Bettruhe einzutreten. Ist ein solches paralleles Absinken der Zahlen bereits einige Zeit beobachtet, so schützt eventuell der weitere Pulsstand vor Fehlschlüssen bei anschliessenden Druckversuchen.

II. Nitroglycerinversuche, nach dieser Methode ausgeführt, suchen allgemein über die Möglichkeit einer künstlichen Dauersenkung zu orientiren (innerhalb der ohne Nebenwirkung anwendbaren Dosen).

a) Nicht in Betracht kommen Patienten mit typischer Curve:

3 Fälle Senkung bis zu 4 pCt.	mit schnell
4 „ „ „ „ 8 „	folgendem
6 „ „ „ „ 12 „ und darüber	Wiederanstieg

b) Günstige Aussichten bieten dagegen zwei Fälle mit Dauersenkung ($1-1\frac{1}{2}$ Stunden verfolgt) um 12—15 pCt. Nach gehäuften Dosen bleibt aber der Druckabfall aus.

III. Yohimbinversuche unter gleichen Cautelen:

a) Für die erste Zeit nach der Injection liegen Thierversuche vor, in denen die entsprechende intravenöse Dosis einen sehr kurzen Druckabfall (1 Minute) mit manchmal folgendem längeren Druckanstieg verursacht hat.

Der kurze initiale Druckabfall war bei meinen Fällen nur 4 mal angedeutet, immer aber trat ein Anstieg ein (1—5 Stunden lang).

b) Eine Spätsenkung wird durch den Verlauf der Fälle unwahrscheinlich gemacht.

IV. Bei Gelegenheit der Druckbeeinflussungen wurde versucht, die Frage zu entscheiden, wie weit überhaupt eine Druckherabsetzung als zweckmässig angesehen werden kann.

Eine derartige Feststellung war nur möglich bei reinen Fällen von chronisch-interstitieller Nephritis, bei der der Begriff der Compensation ein klar definirter ist und zugleich die Möglichkeit besteht, aus der Controle des Reststickstoffs eindeutig zu erfahren, wie weit der Compensationszustand sich verschiebt.

Zwei geeignete Fälle waren da. Allein die Untersuchung scheiterte an dem Widerstand, den der hohe Blutdruck allen Senkungsversuchen entgegensetzte.



Literaturverzeichniss.

1. F. Müller und Fellner, Ueber Vasotonin, ein neues druckherabsetzendes Gefässmittel. Therap. Monatshefte. 1910. No. 6. S. 285.

1a. Spiegel, Ueber Vasotonin. Therap. Monatshefte. 1910. No. 7. S. 365.

1b. Spiegel, Noch einmal das Vasotonin. Therap. Monatsh. 1910. No. 10. S. 544.

1c. F. Müller, Erwiderung auf die Bemerkungen etc. Therap. Monatsh. 1910. S. 439.

1d. F. Müller, Ueber Vasotonin. Therap. Monatsh. 1910. No. 10. S. 546.

2. Poltawzeff, Experimentelle und klinische Untersuchungen über die Wirkungen des Yohimbins. Russ. med. Rundschau. 1903. S. 338.

3. Oberwarth, Ueber Yohimbin. Virchow's Archiv. 1898. Bd. 153. S. 292.

4. Strubell, Ueber die physiologische u. pharmakologische Wirkung des Yohimbins (Spiegel). Wiener klin. Wochenschr. 1906. No. 37. S. 1105.

5. E. Müller, Ueber die Wirkung des Yohimbins (Spiegel). Arch. intern. de pharmakodynamie et de thérapie. 1907. T. 17 et 18.

6. Loewy, Beiträge zur Wirkung des Yohimbins (Spiegel). Berl. klin. Wochenschr. 1900. No. 42. S. 927.

7. Daels, Experimenteller Beitrag zur Wirkung des Yohimbins auf den weiblichen Genitalapparat. Berl. klin. Wochenschr. 1907. No. 42. S. 1332.

8. Holterbach, Erfahrungen mit Yohimbin (Spiegel) im Jahre 1906. Deutsche thierärztl. Wochenschr. No. 13 u. 14. S. 181.

9. Dewulf, Yohimbin auf gynäkologischem Gebiete. Handelingen van hei XV Vlaamsch Natuur en Geneeskundig Congres, gehonden te Ostende, op 9. Sept. 1911.

10. Stähelin, Erfahrungen mit Vasotonin. Therap. Monatsh. 1910. No. 9 und 10.

11. Hirschfeld, Die Wirkung des Vasotonin auf die Blutcirculation im menschlichen Gehirn. Monatsschr. f. Psychiatrie u. Neurologie. 1911. S. 37.

12. Rosendorff, Ueber Erfahrungen mit Vasotonin. Therap. Monatsh. 1911. No. 3.

13. Schattenstein, Zur Lehre von der Wirkung des Vasotonin. Deutsche med. Wochenschr. 1911. No. 15. S. 695.

14. Beneke, Ueber unsere bisherigen Erfahrungen mit Vasotonin. Med. Kl. 1911. No. 31.

15. Jacobsohn, Ueber die Behandlung einiger Fälle von Asthma bronchiale mit Vasotonin. Inaug.-Diss. Berlin 1911. Hirschwald.

16. Grabi, Einige Erfahrungen mit Vasotonin in der allgemeinen Praxis. Medicin. Reform. 1911. No. 1.

17. Krehl, Ueber die krankhafte Erhöbung des arteriellen Druckes. Deutsche med. Wochenschr. No. 47. S. 1872.

18. Bartholow, Yohimbin and its salts. Med. News. 1901. p. 330.

19. Adam Loeb, Klinische Untersuchungen über den Einfluss von Kreislaufänderungen auf die Urinzusammensetzung. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 83—84.

20. Mayo Robson, The use of nitroglycerin in acute and chronic Brigths disease and in the vascular tension of the aged. The British med. journ. 1880.

21. Rossbach, Wirkungen des Nitroglycerins bei Schrumpfniere. Berl. klin. Wochenschrift. 1885. No. 3.

22. Huchard, Propriétés physiologiques et thérapeutiques de la trinitrine. Bulletin général de therap. 1883. p. 337.

23. Israel, Klinische Beobachtungen über das Symptom der Hypertension. Samml. klin. Vorträge. 449/450 (Innere Medicin. No. 135/136.)

24. Huchard, Forme clinique de l'artériosclérose. Congr. franç. de méd. 1908.

25. Wallace and Ringer (New-York), The lowering of blood-pressing by the nitrit groupe. Journ. of the Amer. med. 1909. p. 1629.

26. v. Noorden, Discussion über Arteriosklerose. Congr. f. inn. Med. 1904. S. 153.

27. May, Blutdruck und Filtratstickstoff bei chronischer interstitieller Nephritis. Inaug. Diss. Tübingen 1908.



XXX.

Aus der inneren Abtheilung des Krankenhauses
der jüdischen Gemeinde in Berlin (Director: Prof. Dr. H. Strauss).

Ueber die Beziehungen des Bromnatriums zur Bildung nephritischer Hydropsien.

(Substitution des NaCl durch NaBr bei der chlorarmen Ernährung.)

Von

Dr. **J. Leva** (Tarasp).

(Mit 1 Abbildung im Text.)

Je mehr die chlorarme Ernährung für die Bekämpfung der Hydropsien in die Therapie der Nierenkrankheiten Eingang gefunden hat, um so mehr hat sich das Bedürfniss herausgestellt, zur Erzeugung des Wohlgeschmacks der Nahrung Ersatzmittel für das Kochsalz zu gewinnen. Dem Studium dieser Frage dienten Untersuchungen, welche ich im Laufe des Winters 1910 auf Veranlassung von Herrn Prof. H. Strauss angestellt habe, der schon früher die substitutionelle Benutzung anderer Würzmittel als ein wichtiges Problem der salzarmen Ernährung bezeichnet hatte[1]). Ich habe eine ganze Reihe von mehr oder weniger salzig schmeckenden Präparaten durch Hinzufügen zu verschiedenen Speisen (Rührei, Suppe etc.) einer sorgfältigen Geschmacksprüfung unterzogen. Unter diesen Präparaten waren auch die Bromide vertreten, die nach dem Ergebniss meiner vergleichenden Versuche in besonderem Grade einer Berücksichtigung werth erschienen, während weder die Sulfate (Natriumsulfat, Magnesiumsulfat, Calciumsulfat) noch die Phosphate (Natriumphosphat, Ammoniumnatriumphosphat etc.), noch andere Salze (neutrales weinsaures Natrium u. a.) den gestellten, auch nur bescheidenen Anforderungen entsprachen. Von den Bromiden zog ich das Natriumbromid dem Kalium- oder Lithiumbromid vor. Ein vorübergehender Gebrauch von 1—2 g täglich dieses Salzes ist nach unseren Kenntnissen in der Mehrzahl der Fälle unschädlich und genügt andererseits auch, den Speisen (Brod, Eiern, Suppen, Gemüsen etc.) zugesetzt, um einen dem Kochsalz ähnlichen salzigen Geschmack zu erzeugen, der dem faden Geschmack beim Fehlen des Kochsalzes in den Speisen vorzuziehen ist. Denn auf den specifischen salzigen Geschmack kommt es allein an, resp. auf die Erzeugung einer demselben möglichst nahe kommenden Geschmacksempfindung, nachdem

1) H. Strauss. Zeitschr. f. Balneol., Klimatol. etc. Jahrg. II. No. 15.



der Mensch sich gewöhnt hat, nicht bloss so viel NaCl einzuführen als dem physiologischen Stoffwechselbedürfniss des Organismus entspricht — wofür der natürliche NaCl-Gehalt der Nahrungsmittel (1—3 g täglich) genügen würde — sondern viel grössere Mengen (10—15 g und viel mehr täglich), die dann der Hauptsache nach als Genussmittel dienen. Das Bromnatrium hatte schon Strauss als Ersatz für das Kochsalz zur Geschmacksverbesserung der Kost bei der chlorarmen Ernährung auf Grund klinischer Erfahrungen empfohlen[1]. Specielle Untersuchungen über das Verhalten des NaBr bei demjenigen Zustande, bei dem gerade am häufigsten eine chlorarme Ernährung eingeleitet wird, nämlich bei der parenchymatösen Nephritis und speciell ein Beweis dafür, dass das NaBr dabei nicht in ähnlicher Richtung schädlich zu wirken vermag wie das NaCl, fehlten aber bis jetzt. Bekannt ist nur, dass das Brom sich im Organismus in weitgehendem Grade an die Stelle des Chlors setzen kann und dass es auch bis zu einem gewissen Grade im Stande ist, die Regelung der molekularen Concentration der Säfte zu übernehmen[2]. Die gesunde Niere kann, wie Frey[3] sich ausdrückt, „sozusagen NaBr von NaCl nicht unterscheiden und eliminirt beide Halogene unterschiedslos in demselben Verhältniss, wie sie im Blutserum enthalten sind, und dieses Unvermögen, Br von Cl zu unterscheiden, ist die Ursache der Verdrängung des NaCl durch das NaBr im Butserum und der Substitution des Cl durch Br im Blut bei längerer Br-Darreichung.“ Gerade mit Rücksicht hierauf schien es auch vom theoretischen Standpunkt richtig, zu untersuchen, ob das Br ähnlich wie das Cl auch von der kranken Niere mangelhaft ausgeschieden wird und ob es im Stande ist, durch entsprechende Wasserzurückhaltung Hydropsien zu erzeugen.

Ich stellte meine Versuche an Kaninchen an, welche durch Urannitrat nephritisch gemacht worden waren, und benutzte eine Versuchsanordnung, wie sie seinerzeit H. Strauss bei seinen Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Kochsalzretention und Wasseraufnahme angewandt hatte[4]. Die betreffende Versuchsanordnung unterscheidet sich von der bisher geübten dadurch, dass durch Benutzung einer von Th. Maass

1) Strauss, Jahreskurse für ärztliche Fortbildung (1910, H. 8) und Praktische Winke für die chlorarme Ernährung (Berlin 1910, S. Karger). Diese Empfehlung ist natürlich verschieden von der bisherigen Verabreichung des Bromnatriums bei der chlorarmen Ernährung von Epileptikern, welche darauf basirt, dass die therapeutische Wirkung des Broms durch die gleichzeitig geübte chlorarme Ernährung erhöht wird. Für diesen speciellen Zweck, das heisst für die Bromzufuhr bei Epilepsie ist Balint (Berliner klin. Wochenschr., 1901, No. 23) auf den Gedanken gekommen, das NaBr in täglichen Dosen von 2—3 g in Brod einbacken zu lassen — solches Brod nannte er Bromopan —; ferner hat Rich. Meyer (Berliner klin. Wochenschr., 1903, No. 46) versucht, seinen Epileptikern ein bestimmtes Quantum Brom pro die zum beliebigen Salzen der kochsalzarmen Speisen zur Verfügung zu stellen.

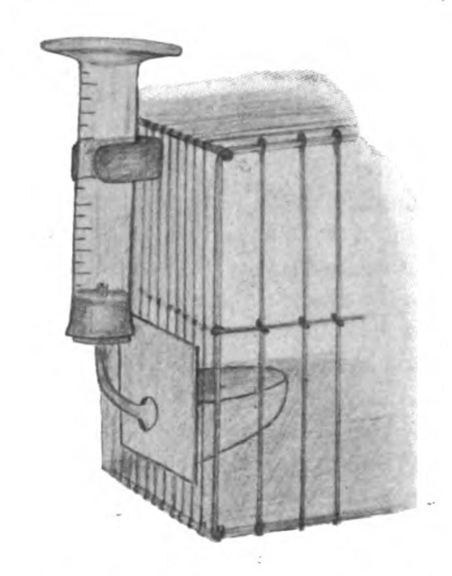
2) Bönniger. Diese Zeitschr. 1907. Bd. 4 und 1909. Bd. 7.

3) Frey, Die Ursache der Bromretention (Ein Vergleich der Brom- und Chlorausscheidung durch die Nieren). Diese Zeitschr. 1911. Bd. 8. S. 29.

4) Strauss, Die Chlorentziehungscur bei Nieren- und Herzwassersucht. Verh. d. Congr. f. innere Med. Wiesbaden. 1909.



angegebenen Vorrichtung ein genaues Urtheil über die Frage gewonnen werden konnte, wieviel Flüssigkeit die Versuchsthiere auf einen bestimmten Eingriff hin zu sich genommen haben. Die betreffende Vorrichtung besteht aus einem graduirten, unten mit einem durchbohrten Gummistöpsel versehenen Glascylinder, der durch eine gebogene Röhre mit einer beckenartigen Erweiterung verbunden ist. Cylinder und Röhre werden mit Wasser gefüllt und das Becken soweit, dass das Wasser die Oeffnung der Röhre verschliesst. Wenn die Thiere aus dem Becken Wasser trinken, so tritt eine dem entleerten Wasserquantum entsprechende Luftmenge in den Cylinder über und ermöglicht so eine genaue Ablesung der genossenen Wassermenge. (Siehe die nachstehende Abbildung.) Die Messung der Flüssigkeitsmenge, die in Versuchen früherer Autoren unterlassen wurde, scheint mir ein principiell wichtiger Factor zu sein, und manche falsche Deutung früherer Versuche



ist wesentlich darauf zurückzuführen, dass in den einzelnen Versuchen zwar die Menge der Kochsalzzufuhr bekannt war, diejenige der Flüssigkeitszufuhr aber nicht exact festgellt worden ist. Im einzelnen war meine Versuchsanordnung folgende:

Die Thiere wurden in Käfigen gehalten, die eine genaue Sammlung des Urins zuliessen, wurden jeden Tag gewogen und erhielten eine gleichmässige, täglich zugewogene, chlorarme Nahrung (Hafer); das Wasser, das ihnen zur freien Verfügung stand, befand sich in der beschriebenen Vorrichtung, die ein genaues Abmessen der verbrauchten Mengen gestattet. Die Thiere erhielten Urannitrat in Dosen von 0,01 oder 0,005 subcutan, welches regelmässig nach 2 Tagen eine mit der Abscheidung hoher Eiweissmengen und reichlicher Cylinder einhergehende Nierenentzündung setzte. Ein Theil der Thiere erhielt nun dazu 1,25 g Kochsalz in 25 ccm Wasser mittels eines weichen Katheters in den Magen eingeführt, ein anderer Theil die äquivalente Menge Bromnatrium, also 0,976 g Bromnatrium ebenfalls in 25 ccm Wasser in gleicher Weise zugeführt. Ein Controlthier bekam nur die gleichen Mengen Uran ohne Chlor- und Bromnatrium, ein anderes nur Bromnatrium ohne Uran.

Zwei Thiere wurden durch Nackenschlag getödtet, die andern gingen von selbst ein.

Den Sectionen schloss sich stets eine histologische Untersuchung der Nieren an; in den meisten Fällen wurde auch eine chemische Untersuchung der Pleura- und Abdominalexsudate sowie in einzelnen Fällen auch eine solche des Blutes auf Cl bezw. Cl und Br vorgenommen.

Diese Cl-Bestimmungen führte ich so aus: Ein genau gewogenes Quantum der betreffenden Flüssigkeit wurde eingedampft resp. getrocknet, unter Zusatz von Soda und Salpeter (zu gleichen Theilen) im Platintiegel verascht, die erkaltete Asche in destillirtem Wasser gelöst, mit Salpetersäure angesäuert, aufgekocht, die klare, saure Lösung mit Silbernitrat versetzt und das Chlorsilber zuerst auf dem Wasserbad, dann durch 24stündiges Stehen absetzen lassen, dieses dann durch einen Goochtiegel filtrirt, gut nachgewaschen, getrocknet, gewogen und auf Cl resp. NaCl berechnet.

Die Brombestimmungen wurden nach dem von Treadwell (Kurzes Lehrbuch der analytischen Chemie in 2 Bänden) S. 232 beschriebenen Fresenius'schen Verfahren, das ich hier nicht weiter beschreiben will, vorgenommen. Da a priori anzunehmen war, dass nur sehr geringe Mengen Br ausgeschieden wurden, zog ich diese zwar etwas umständliche, aber sehr genaue Methode vor.

Der NaCl-Gehalt des Urins wurde auf einfache Weise nach der bekannten Methode von Volhard ermittelt.

Indem ich nun zunächst die Protokolle dieser Versuche hier folgen lasse (vgl. die Tabellen), will ich bemerken, dass immer 2 Thiere von ungefähr gleichem Gewicht gleichzeitig in Beobachtung standen, wovon das eine das NaCl, das andere das NaBr erhielt. Die Uran-Chlorthiere sind: Cl_1, Cl_2, Cl_3, Cl_4, Cl_5, die entsprechenden Uran-Bromthiere: Br_1, Br_2, Br_3, Br_4, Br_5, das Controlthier, das nur Uran erhielt: K. Das Protokoll über das Kaninchen, das nur NaBr ohne Uran erhielt, will ich hier als nicht bedeutungsvoll weglassen; es handelte sich in dem betreffenden Versuch darum, festzustellen, wie das NaBr in der gereichten Menge vertragen wurde, und es genügt hier zu erwähnen, dass es ohne Störungen so lange als die längsten der mitzutheilenden Versuche dauerten, gut vertragen wurde.

Aus diesen Protokollen geht Folgendes hervor:

1. Die Thiere gingen meist zwischen dem 5. und 8. Tage zu Grunde. Die „Bromthiere" und das Controllthier endeten im Allgemeinen später, wie die „Chlorthiere".
2. Bei der Section zeigten die Nieren stark ausgesprochene entzündliche Erscheinungen, und zwar vorwiegend am Epithelialapparat. Ein wesentlicher Unterschied zwischen den „Chlorthieren" und den „Bromthieren" bestand in dieser Beziehung nicht.
3. Die „Chlorthiere" hatten intra vitam durchwegs mehr Wasser getrunken und weniger Urin ausgeschieden als die „Bromthiere" und zeigten Ansammlungen von 40—200 ccm Flüssigkeit im Pleura- und Abdominalraum. Die „Bromthiere" hatten im Allgemeinen eine bessere Diurese und stets erheblich geringere Flüssigkeitsansammlungen als die „Chlorthiere".



4. Bei den „Chlorthieren“ bestand eine starke Retention des eingeführten Chlors. Die „Bromthiere“ schieden, trotz der chlorarmen Ernährung ebensoviel und zum Theil sogar mehr Chlor aus als die „Chlorthiere“; ausserdem schieden sie noch einen Theil des Broms aus, der Anfangs allerdings ein sehr kleiner war, aber mit jedem Tag grösser wurde[1]).

Diese Versuche bestätigen also einerseits die bekannte Thatsache, dass das Chlor von der kranken Niere retinirt und dass parallel damit auch eine entsprechende Menge Wasser zurückgehalten wird, dass schliesslich zur Bildung von Ergüssen in der Pleurahöhle und im Abdomen Veranlassung giebt. Sie zeigen andererseits auch, dass das Brom, indem es sich zum Theil an Stelle des Chlors zu setzen vermag, die Fähigkeit besitzt, das letztere selbst bei kranker Niere zur Ausscheidung zu bringen. Es unterbleibt bei der Bromdarreichung nicht nur die Steigerung des Durstes, die bei den „Chlorthieren“ die Ursache einer stärkeren Wasseraufnahme abgiebt, sondern es verlässt bei den „Bromthieren“ stets ein mindestens so grosses Quantum von Wasser in Begleitung von Kochsalz den Körper und es kommen so, zum Unterschiede von den „Chlorthieren“, bei den „Bromthieren“ keine oder viel geringere Oedeme zu Stande.

Das Bromnatrium darf also nicht bloss wegen seines salzigen Geschmackes als ein Ersatzmittel für das Kochsalz betrachtet werden, sondern nach unseren Versuchen auch deshalb, weil es die Eigenschaft, von kranken Nieren zurückgehalten zu werden, nicht in dem Grade besitzt, wie das Kochsalz, sondern gelegentlich sogar die Fähigkeit hat, durch Anregung der Entchlorung auf indirectem Wege auch die Entwässerung des Körpers zu unterstützen. Es vermag also unsere diätetisch-therapeutischen Bestrebungen bei der praktischen Durchführung der chlorarmen Ernährung nach zwei Richtungen in erwünschter Weise zu fördern. Da ich aber diese Frage bereits an anderer Stelle[2]) im Detail erörtert habe, so soll es mir genügen, hier meine Untersuchungen als solche mitgetheilt zu haben.

---

1) Unsere „Bromthiere“ lebten alle nicht mehr nach dem 6. Tage vom Beginne der Bromdarreichung an gerechnet; wie die weitere Bromausscheidung sich gestaltet hätte, blieb also unbekannt. Ueber die Bromausscheidung wissen wir nach den bisherigen Feststellungen, die alle nur an nierengesunden Individuen gewonnen worden sind, dass vom eingeführten Brom in den ersten Tagen der grösste Theil im Organismus zurückgehalten wird, dass aber die Ausscheidung von Tag zu Tag an Grösse zunimmt, um etwa am 17. Tag die Höhe der täglichen Einfuhr zu erreichen, von wo an dann ein Gleichgewichtszustand zwischen Einfuhr und Ausfuhr sich einstellte (siehe H. v. Wyss, l. c. und Frey, l. c., wo auch die weitere Literatur sich befindet).

2) Leva, Zur Technik der kochsalzarmen Ernährung. Vortrag gehalten auf der 32. Versammlung der Balneologischen Gesellschaft, Berlin 1911. Medic. Klinik 1911. No. 41.



Cl. 1.

Datum	Gewicht in g	Hafer in g	Wasser in ccm	Urannitrat (subcut.) in g	NaCl (per os) in g	Urin: Menge in ccm	Urin: Beschaffenheit	Urin: Gehalt an NaCl in g	Befunde bei der Autopsie: Seröse Höhlen	Befunde bei der Autopsie: Blut	Befunde bei der Autopsie: Nieren	Bemerkungen
20. XI.	2280	—	—	0,01	—	10	Kein Eiweiss.	—	In der Pleurahöhle **40** ccm helle, sofort dick gerinnende Flüssigkeit, die 0,792 pCt. NaCl enthält. In der Abdominalhöhle **40** ccm helle, mit reichlichen Fibrinflocken versetzte, nach einiger Zeit ebenfalls vollständig gerinnende Flüssigkeit, die 0,632 pCt. NaCl enth.	0,565 pCt. Cl gleich 0,931 pCt. NaCl.	Schwere acute hämorrhag. parenchymatöse Nephritis. Niere trüb, blass, Rinde verbreitert. Ausschwitzungen in den Tubuli recti und contorti und Hämorrhagien.	Das Thier war die ganze Zeit leidlich munter; starb ziemlich plötzlich. Es hatte in 5 Tagen 0,03 g Urannitrat erhalten.
21. XI.	2245	40	50	0,01	1,25	32	Kleine Menge Eiweiss, rothe u. weisse Blutkörperchen, Cylinder.	0,038				
22. XI.	2108	0	100	—	1,25	80	Eiweiss, Esbach 4 pM.	0,484				
23. XI.	2070	0	32	0,005	1,25	10	Eiweiss, Esbach 6 pM.	0,075				
24. XI.	2050	0	300	0,005	1,25	0	—	—				
† am 5. Tag	Abnahme 230 g		482	0,03	5,0	139		0,597				

Br. 1.

Datum	Gewicht in g	Hafer in g	Wasser in ccm	Urannitrat (subcut.) in g	NaBr (per os) in g	Urin: Menge in ccm	Urin: Beschaffenheit	Urin: Gehalt an NaCl	Urin: Gehalt an NaBr	Befunde bei der Autopsie: Seröse Höhlen	Befunde bei der Autopsie: Nieren	Bemerkungen
20. XI.	2290	—	—	0,01	—	20	Kein Eiweiss.	0,73	—	In Pleurahöhle u. Bauchhöhle zusammen knapp **10** ccm leicht getrübte Flüssigkeit.	Schwere acute hämorrhagische parenchymatöse Nephritis. Relativ besser erhaltene Nierenepithelien wie b. Cl. 1. In den Tubuli recti ist der Process mehr ein hämorrhagischer, in den Tubuli contorti mehr ein exsudativer.	Das Thier war vom 4. Tag an apathisch und bewegte sich nach und nach gar nicht mehr. Es hatte in 5 Tagen 0,03 g Urannitrat und in 4 Tagen 3,9 g NaBr erhalten.
21. XI.	2280	60	104	0,01	0,976	38	Eine Spur Eiweiss, granulirte Cylinder, rothe u. weisse Blutkörperchen.	0,044	—			
22. XI.	2095	0	50	—	0,976	120	Eiweiss, Esbach 6 pM.	0,211	0,275			
23. XI.	2160	5	40	0,005	0,976	0	—	—	—			
24. XI.	2105	0	0	0,005	0,976	0	—	—	—			
25. XI.	2030	0	0	—	—	0	—	—	—			
† am 6. Tag	Abnahme 260 g		194	0,03	3,9	178		0,385	0,275			



Cl. 2.

Datum	Gewicht in g	Hafer in g	Wasser in ccm	Urannitrat (subcut.) in g	NaCl (per os) in g	Urin: Menge in ccm	Urin: Beschaffenheit	Urin: Gehalt an CaCl	Befunde bei der Autopsie: Seröse Höhlen	Befunde bei der Autopsie: Nieren
26. XI.	—	—	—	0,01	—	—	—	—	In der Pleurahöhle **80** ccm Flüssigkeit; specifisches Gewicht 1019; 0,76 g NaCl enthaltend. In der Abdominalhöhle **100** ccm Flüssigkeit, spec. Gewicht 1018, 0,713 pCt. NaCl. enthaltend.	Schwere acute parenchymatöse Nephritis, viel weniger Blutungen in den Tubuli recti, wie bei Cl. 1 und Br. 2; mehr Ausschwitzungen, besonders in den Tubuli contorti und in den Glomeruluskapseln; sehr viele ausgefallene und undeutliche Zellen; Rundzellenanhäufungen in der Rinde.
27. XI.	2795	90	108	—	—	8	Kein Eiweiss.	0,005		
28. XI.	2620	100	0	0,005	1,25	105	Eiweiss, Esbach $6^1/_2$ pM., viele Cylinder u. rothe Blutkörperchen.	0,367		
29. XI.	2618	5	145	—	1,25	9	—	0,062		
30. XI.	2665	0	60	—	1,25	30	Eiweiss, Esbach 3 pM.	0,113		
31. XI.	2740	0	150	—	1,25	0	—	—		
1. XII.	2623	0	100	—	—	0	—	—		
† am 7. Tag	Abnahme 172 g		563	0,015	5,0	152				

Br. 2.

Datum	Gewicht in g	Hafer in g	Wasser in ccm	Urannitrat (subcut.) in g	NaBr (per os) in g	Urin: Menge in ccm	Urin: Beschaffenheit	Urin: Gehalt an NaCl	Urin: Gehalt an NaBr	Befunde bei der Autopsie: Blut	Befunde bei der Autopsie: Seröse Höhlen	Befunde bei der Autopsie: Nieren	Bemerkungen
25. XI.	2288	80	180	—	—	10	Kein Eiweiss.	0,064	—	0,303 pCt. Br = 0,39 pCt. NaBr u. 0,475 pCt. Cl = 0,78 pCt. NaCl.	Pleurahöhle und Abdominalhöhle leer.	Acute parenchymatöse Nephritis. Alle Erscheinungen weniger ausgesprochen, wie bei Cl. 2; nur etwas mehr Blutungen. Keine Ausschwitzungen in den Glomeruluskapseln.	Vom 5. Tag ab fortschreitende Parese der Beine*), erst des linken Vorderbeines, dann der Hinterbeine; zunehmende Apathie; das Thier wird a. 9. Tag durch Nackenschlag getödtet. Am letzten Tag starke Diurese. „Sprengung des Nierenverschlusses".
26. XI.	2320	95	60	0,01	—	40	do.	0,010	—				
27. XI.	2213	50	75	—	—	35	do.	0,025	—				
28. XI.	2140	0	70	0,005	—	90	Eiweiss, Esbach 4 pM., reichliche Cylinder.	0,095	—				
29. XI.	2143	33	125	—	0,976	70	Eiweiss, Esbach 3 pM.	0,172	0,022				
30. XI.	2205	20	80	—	0,976	0	—	—	—				
31. XI.	2175	75	70	—	0,976	65	Eiweiss, Esbach 1,5 pM.	0,245	0,031				
1. XII.	2133	10	8	—	0,976	35	Eiweiss-Spuren.	0,192	} 0,176				
2. XII.	2033	11	47	0,005	0,976	65	do.	0,531	}				
3. XII.	1805	0	80	—	—	225	Eiweiss, Esbach 0,4 pM.	0,685	0,694				
getödtet am 9. Tag	Abnahme 483 g		428	0,02	4,88	295		0,729	0,186				

*) Dasselbe Verhalten beobachtete auch v. Wyss an seinen Thieren (v. Wyss, Ueber das Verhalten der Bromsalze im menschlichen und thierischen Organismus. Arch. f. exper. Path. u. Ther. Bd. 55. Aug. 1906).

Cl. 3.

Datum	Gewicht in g	Hafer in g	Wasser in ccm	Urannitrat (subcut.) in g	NaCl (per os) in g	Urin: Menge in ccm	Urin: Beschaffenheit	Urin: Gehalt an NaCl	Befunde bei der Autopsie: Seröse Höhlen	Befunde bei der Autopsie: Nieren	Bemerkungen
10. XI.	960	50	—	—	—	—	Kein Eiweiss.	—	In d. Pleurahöhle 50 ccm etwas trüber Flüssigkeit; 0,584 pCt. NaCl enthaltend. In der Abdominalhöhle 40 ccm blutig gefärbter Flüssigkeit; 0,408 pCt. NaCl enthaltend.	Leichtere parenchymatöse Nephritis.	Dieses Thier und auch das folgende Br.-Thier waren viel kleiner wie die übrigen Versuchthiere. Das Thier starb ziemlich plötzlich, nachdem es zwei Tage lang nichts gefressen und auch kein Wasser getrunken hatte.
11. XI.	985	40	40	0,005	1,0	10	do.	0,164			
12. XI.	975	25	40	—	1,0	30	do.	0,258			
13. XI.	965	40	60	0,005	1,0	15	Etwas Eiweiss.	0,098			
14. XI.	955	50	75	—	1,0	40	Eiweiss.	0,202			
15. XI.	940	10	40	0,005	1,0	10	Eiweiss.	0,062			
16. XI.	925	10	0	—	1,0	0	—	—			
17. XI.	910	0	0	—	—	0	—	—			
† am 7. Tag	Abnahme 50 g		255	0,015	6,0	105		0,784			

Br. 3.

Datum	Gewicht in g	Hafer in g	Wasser in ccm	Urannitrat (subcut.) in g	NaBr (per os) in g	Urin: Menge in ccm	Urin: Beschaffenheit	Urin: Gehalt an NaCl	Urin: Gehalt an NaBr	Befunde bei der Autopsie: Seröse Höhlen	Befunde bei der Autopsie: Nieren	Bemerkungen
8. XI.	1240	—	—	—	—	—	Kein Eiweiss.	—	—	Pleurahöhle leer. In der Abdominalhöhle 20 ccm flockig trüber, schnell gerinnender Flüssigkeit.	Schwere acute hämorrhagische parenchymatöse Nephritis.	Das Thier wurde vom 4 Tage an apathisch und lag die letzten Tage unbeweglich, ausgestreckt da. Es zeigte eine fortschreitende Parese der Beine, erst der Vorder-, dann d. Hinterbeine. Verglichen mit dem Thier Cl. 3 nahm es in derselben Zeit weniger Wasser zu sich und schied mehr Urin und mehr NaCl aus. Auch nahm es viel mehr an Gewicht ab.
9. XI.	1230	50	50	0,005	0,78	70	do.	0,483				
10. XI.	1225	30	40	—	0,78	20	do.	0,186	0,018			
11. XI.	1200	40	60	0,005	0,78	55	Spur Eiweiss.	0,404				
12. XI.	1160	10	15	—	0,78	65	Esbach 2 pM.	0,462				
13. XI.	1170	10	10	0,005	0,78	20	—	0,128	0,162			
14. XI.	1105	0	0	—	—	30	Esbach 2,5 pM.	0,164				
15. XI.	1080	0	0	—	—	0	—	—	—			
16. XI.	1040	0	0	0,015	—	0	—	—	—			
† am 8. Tag	Abnahme 200 g		175		3,9	260		1,827	0,180			



Cl. 4.

Datum	Gewicht in g	Hafer in g	Wasser in ccm	Urannitrat (subcut.) in g	NaCl (per os) in g	Urin: Menge in ccm	Urin: Beschaffenheit	Urin: Gehalt an NaCl	Befunde bei der Autopsie: Seröse Höhlen	Befunde bei der Autopsie: Nieren	Bemerkungen
10. XII.	2552	—	—	0,01	—	—	—	—	In der Pleurahöhle **30** ccm flockig-trüber Flüssigkeit, 0,685 pCt. NaCl enthaltend. In der Bauchhöhle **90** ccm ähnlicher Flüssigkeit, enthaltend 0,620 pCt. NaCl.	Schwere acute hämorrhagische parenchymatöse Nephritis. Die Schädigungen scheinen theilweise schwerer zu sein, wie in den Fällen Cl. 1, Cl. 2, Cl. 3.	Das Thier war die ganze Zeit ziemlich apathisch und machte einen kranken Eindruck.
11. XII.	2575	80	180	—	—	0	—	—			
12. XII.	2585	35	45	—	1,25	0	—	—			
13. XII.	2540	0	25	0,005	1,25	110	Eiweiss, Esbach 3 pM.	0,216			
14. XII.	2435	0	70	—	1,25	40	Eiweiss, Esbach 7 pM.	0,078			
15. XII.	2435	0	0	—	1,25	0	—	—			
16. XII.	2465	0	65	—	1,25	0	—	—			
17. XII.	2455	0	0	—	—	0	—	—			
† am 8. Tag	Abnahme 97 g		385	0,015	6,25	150		0,294			

Br. 4.

Datum	Gewicht in g	Hafer in g	Wasser in ccm	Urannitrat (subcut.) in g	NaBr (per os) in g	Urin: Menge in ccm	Urin: Beschaffenheit	Urin: Gehalt an NaCl	Urin: Gehalt an NaBr	Befunde bei der Autopsie: Seröse Höhlen	Befunde bei der Autopsie: Nieren	Bemerkungen
10. XII.	2544	—	—	0,01	—	—	—	—	—	In der Pleurahöhle **15** ccm flockig-trüber Flüssigkeit. In d. Bauchhöhle **40** ccm ähnlicher Flüssigkeit, 0,502 pCt. NaCl und 0,349 pCt. NaBr enthaltend.	Schwere acute hämorrhagische parenchymatöse Nephritis, wie bei Cl. 4.	Das Thier war die ganze Zeit stark apathisch, hatte keine deutlichen Paresen.
11. XII.	2600	100	260	—	—	0	—	—	—			
12. XII.	2415	15	0	—	0,976	80	Eiweiss, Esbach 1,5 pM.	0,261	—			
13. XII.	2395	0	60	0,005	0,976	0	—	—	—			
14. XII.	2505	0	145	—	0,976	0	—	—	—			
15. XII.	2475	0	0	—	0,976	0	—	—	—			
16. XII.	2445	0	25	—	0,976	0	—	—	—			
17. XII.	2475	0	0	—	—	0	—	—	—			
† am 8. Tag	Abnahme 69 g		490	0,015	4,88	80		0,261	0			

Cl. 5.

Datum	Gewicht in g	Hafer in g	Wasser in ccm	Urannitrat (subcut.) in g	NaCl (per os) in g	Urin: Menge ccm	Urin: Beschaffenheit	Urin: Gehalt an NaCl	Befunde bei der Autopsie: Seröse Höhlen	Befunde bei der Autopsie: Blut	Befunde bei der Autopsie: Nieren	Bemerkungen
3. XII.	2535	—	—	0,01	—	—	—	—	In der Pleurahöhle 30 ccm gelber stark flockiger Flüssigkeit; spec. Gew. 1018; 0,871 pCt. NaCl enthaltend. In der Abdominalhöhle 190 ccm hellerer, flockiger Flüssigkeit; spec. Gew. 1012; 0,758 pCt. NaCl enthaltend.	0,547 pCt. Cl. = 0,902 pCt. NaCl.	Schwere acute hämorrhagische Nephritis, wie bei Cl. 1 und Cl 2. Epithelien der Tubuli zum grössten Theil undeutlich, zum Theil ausgefallen; viel Exsudat, weniger Blutungen.	Das Thier starb unter starken Krämpfen.
4. XII.	2645	100	120	—	—	35	Eine Spur Eiweiss; einzelne rothe Blutkörperchen.	0,102				
5. XII.	2650	25	20	0,005	1,25	43	Eiweiss-Esbach $3^1/_2$ pM. Reichliche Cylinder.	0,056				
6. XII.	2585	5	140	—	1,25	110	Eiweiss: Esbach 4 pM. Reichliche Cylinder.	0,515				
7. XII.	2575	0	140	—	1,25	40	Eiweiss: Esbach 4,5 pM.	0,155				
8. XII.	2480	0	10	0,005	1,25	17	Eiweiss: Esbach 2,5 pM.	0,150				
9. XII.	2395	0	10	—	1,25	18	Eiweiss: Esbach 2,5 pM.	0,320				
10. XII.	2375	0	20	—	—	0	—	—				
† am 7. Tage	Abnahme 160 g	—	460	0,02	6,25	263		1,298				

Br. 5.

Datum	Gewicht in g	Hafer in g	Wasser in ccm	Urannitrat (subcut.) in g	NaCl (per os) in g	Urin: Menge ccm	Urin: Beschaffenheit	Urin: Gehalt an NaCl	Urin: Gehalt an NaBr	Befunde bei der Ausopsie: Seröse Höhlen	Befunde bei der Ausopsie: Blut	Befunde bei der Ausopsie: Nieren	Bemerkungen
3. XII.	2815	—	—	0,01	—	—	—	—	—	In Pleura- und Abdominalhöhle zusammen 40 ccm dicker, sehr trüb. Flüssigkeit 0,472 pCt. NaCl und 0,298 pCt. NaBr enthaltend.	0,842 pCt. Cl = 0,563 pCt. NaCl u. 0,367 Br = 0,472 NaBr.	Schwere acute hämorrhagisch-parenchymatöse Nephritis, wie Br. 1. In einzelnen Tubuli recti viele rothe Blutkörperchen und ganz feine Granula in cylinderförmiger Anordnung.	Vom 5. Tagab fortschreitende Parese der Beine, erst Hinterbeine, dann Vorderbeine; zunehmende Apathie. Das Thier wird am 8. Tag durch Nackenschlag getödtet.
4. XII.	2832	140	180	—	—	85	—	0,209	—				
5. XII.	2560	65	160	0,005	0,976	53	Eiweiss: Esbach $3^1/_2$ pM.	0,049	—				
6. XII.	2555	5	70	—	0,976	0	—	—	—				
7. XII.	2565	10	40	—	0,976	85	Eiweiss: Esbach $1^1/_2$ pM.; viele granulirte Cylinder.	0,140	0,023				
8. XII.	2430	10	65	0,005	0,976	0	—	—	—				
9. XII.	2335	0	65	—	0,976	0	—	—	—				
10. XII.	3330	0	0	—	—	83	Eiweiss: Esbach 0,2 pM.	0,723	0,312				
getödtet am 8. Tag	Abnahme 485 g	—	580	0,02	4,88	308		1,121	0,325				

K.

Datum	Gewicht in g	Hafer in g	Wasser in ccm	Urannitrat (subcut.) in g	Urin			Befunde bei der Autopsie		Bemerkungen
					Menge ccm	Beschaffenheit	Gehalt an NaCl	Seröse Höhlen	Nieren	
15. X.	1714	25	30	0,005	40	ohne Eiweiss	0,124	In der Pleura- und Abdominalhöhle je 15 ccm flockig trüber Flüssigkeit; Gehalt an NaCl 0,512 pCt.	Acute hämorrhagische parenchymatöse Nephritis; die Schädigungen ungefähr so schwer wie bei Cl4 und Br4.	Das Thier frass und soff schlecht, es lag vom 5. Tag an apathisch da und bewegte sich kaum.
16. X.	1718	15	25	—	0	—	—			
17. X.	1725	50	45	0,005	50	Spur Eiweiss	0,104			
18. X.	1670	0	45	—	15	do.	0,150			
19. X.	1590	80	10	0,005	50	Esbach 1 pM.	0,342			
20. X.	1600	40	40	—	20	—	0,113			
21. X.	1580	10	0	—	0	—	—			
22. X.	1505	0	0	—	0	—	—			
† am 8. Tag	Abnahme 209 g	—	195	0,015	175		0,833			

Der besseren Uebersicht halber seien die hauptsächlichsten Resultate dieser Versuche in folgender Tabelle zusammengestellt.

Bezeichnung des Thieres	Anzahl der Versuchstage	Getrunkenes Wasser	Urin	Ausscheidung im Urin an		Flüssigkeitsmenge in	
		ccm	ccm	NaCl g	NaBr g	Pleura ccm	Abdomen ccm
Cl. 1	5	482	139	0,597	—	40	40
Br. 1	6	194	178	0,385	0,275	5	5
Cl. 2	6	563	152	0,547	—	80	100
Br. 2	8	428	295	0,729	0,186	0	0
Cl. 3	7	255	105	0,784	—	50	40
Br. 3	8	175	260	1,827	0,180	0	20
Cl. 4	8	385	150	0,294	—	30	90
Br. 4	8	490	80	0,261	—	15	40
Cl. 5	7	460	263	1,298	—	30	190
Br. 5	8	580	308	1,121	0,325	20	20
K.	8	195	175	0,833	—	15	15

XXXI.

Aus der II. medicinischen Klinik der Königlichen Charité, Berlin.

Zur Bestimmung des Blutzuckers durch Colorimetrie.

(Erwiderung an die Herren Forschbach und Severin.)

Von

K. Reicher und **E. H. Stein.**

In No. 5 des Centralblattes für die gesammte Physiologie und Pathologie des Stoffwechsels (1911) beschäftigen sich Forschbach und Severin ausführlich mit einer von uns beschriebenen Methode der Kohlehydratbestimmung in Blut und Körperflüssigkeiten. Als Unterlage diente ihnen eine, hauptsächlich zur Wahrung der Priorität bestimmte, vorläufige Veröffentlichung[1]) sowie die „private Demonstration" durch einen von uns, die darin bestand, dass Herr Dr. Severin gelegentlich eines Besuches in Berlin sich flüchtig über die erforderlichen Handgriffe und Reagentien informirte. Auf Grund der so erworbenen Kenntniss des Verfahrens gehen Forschbach und Severin an eine kritische Nachprüfung und finden eine Reihe von Unzulänglichkeiten, die, wenn zutreffend, die Anwendbarkeit der Methode zum Mindesten stark einschränken, wenn nicht überhaupt in Frage stellen würden. Die Ausstellungen betreffen sowohl praktische wie principielle Mängel.

Was zunächst die ersteren betrifft, so finden Forschbach und Severin, dass bei verschiedenen, mit einer und derselben Traubenzuckerlösung angestellten Parallelversuchen, speciell in Händen verschiedener Untersucher, Farbennuance wie Farbenintensität des erhaltenen Reactionsgemisches erheblich differiren, sodass bei der colorimetrischen Ablesung Fehler bis zu 36 pCt., im Durchschnitt solche von einigen 20 pCt. gefunden werden, also durchaus unbrauchbare Werthe. Auffallenderweise liegen — mit einer Ausnahme — die Fehler bei genannten Autoren stets nach einer Seite, indem die Concentrationen um die angegebenen Grössen zu niedrig befunden werden. Bei der grossen Zahl der Bestimmungen (40) kann dies kein Zufall sein, in der Methode ist es auch nicht begründet, da ja Test- und Vergleichslösungen dieselbe Zuckerconcentration haben und gleich behandelt werden, demnach muss irgend ein Fehler bei der colorimetrischen Vergleichung vorliegen — welcher, können wir natürlich nicht sagen, wir möchten aber die Aufmerksamkeit der Herren Forschbach und Severin mit Nachdruck auf diesen Punkt hinlenken. Die (gleich zu erörternden) Thatsachen, die die Autoren als Ursachen der Fehlerhaftigkeit der Methode ins Feld führen, können unmöglich der Grund sein, dass bei ihren Versuchen immer die Probe, die zufällig als Testlösung gewählt wird, zu stark in der Farbconcentration, die anderen dagegen zu schwach ausfallen.

Die Thatsachen sind im Wesentlichen folgende: Nach den eigenen Untersuchungen von Forschbach und Severin sind die bei der Reaction auftretenden

1) Berichte des XXVIII. Congresses f. innere Medicin. Wiesbaden 1910. Die ausführliche Veröffentlichung ist in Biochem. Zeitschr. Bd. 37. H. 3—4 erschienen.



Temperaturen unter sich und in den einzelnen Zonen des Gemisches durchaus ungleich, so dass, da die Farbstärke im Wesentlichen von der Reactionstemperatur abhänge, übereinstimmende Resultate gar nicht zu erwarten seien. Das Gleiche gelte hinsichtlich der Farbennuance, da sich bei Einwirkung von Schwefelsäure auf Traubenzucker verschiedene Substanzen abspalten, bei niederer Temperatur solche, die mit α-Naphthol eine blaue Farbreaction geben, während das bei höherer Temperatur sich bildende Furforol[1]) rein rothe Farbtöne mit charakteristischem Absorptionsspectrum gebe[2]). Die mangelnde Einheitlichkeit des Chemismus wäre somit der eigentliche Grund für die Unzulänglichkeit der Methode, immerhin erhoffen Forschbach und Severin von verschiedenen Modificationen, wie Aenderung des Mengenverhältnisses Schwefelsäure: Zuckerlösung (= 2 : 1), Menge und Form des Naphtholzusatzes, sowie länger dauernder Erhitzung des Gemisches auf 80° die Möglichkeit günstigerer Erfolge, was sie noch näher zu prüfen beabsichtigen.

Aus unserer ausführlicheren Veröffentlichung geht hervor, dass wir keinen der naheliegenden Einwände übersehen haben. Die Methode ist in der Form, in der sie auf dem Congress kurz demonstrirt und jetzt ausführlich veröffentlicht wurde, das Ergebniss eingehender Vorversuche und Controlen der Resultate unter verschiedenen Bedingungen der Temperatur, der Reagensmengen u. s. w. Wir haben es nicht für erforderlich erachtet, sämmtliche Vorarbeiten ausführlich zu beschreiben. Ueber die meisten der Punkte, die Forschbach und Severin anführen und z. Th. durch eigene Versuche belegen, haben wir weitreichende eigene Erfahrungen, die z. B. im Gegensatz zu diesen Versuchen darthun, dass es unzulässig ist, das Naphthol nachträglich in Pulverform zu dem Reactionsgemisch zuzufügen, da die Farbtöne dabei schwach und ungleichmässig ausfallen, auch wenn hinterher noch eine längere Erwärmung erfolgt; auch eine vorherige Lösung von Naphthol in Schwefelsäure ist übrigens verfehlt, da dies Gemisch sehr schnell an Wirksamkeit verliert, vielmehr ist es unbedingt erforderlich, dass Schwefelsäure, Naphthol und Zuckerlösung zu gleicher Zeit zur Einwirkung auf einander gelangen. (Dies ist neben der ungleich grösseren Einfachheit der Grund, weshalb wir uns zur Wahl der Tablettenform entschlossen haben.) Eine nachträgliche Erwärmung nach vorauagegangener Abkühlung erwies sich gleichermaassen als nicht empfehlenswerth; dieses Vorgehen gestattet zwar, tiefere Farbtöne zu erzielen, doch sind diese ungleichmässiger und in geringerem Maasse der Zuckermenge proportional als bei dem später acceptirten Verfahren. Mit vergleichenden Temperaturmessungen in den einzelnen Zonen des Reactionsgemisches haben wir uns allerdings nicht befasst, und zwar aus folgenden Gründen: Bei dem schnellen Verlauf der Reaction, die in Bruchtheilen von Minuten zu einem Temperaturanstieg von 20° auf ca. 80° führt, sind keinerlei vergleichende Messungen in den einzelnen Theilen des Gemisches und nach bestimmten Zeitabläufen möglich. Es ist ohne Weiteres verständlich, dass grosse Differenzen je nach der Art der Ueberschichtung, der Schnelligkeit der Vermischung, der Stellung der Thermometerkugel u. s. w. auftreten werden. Die ersten auf die Schwefelsäure fliessenden Tropfen werden sich naturgemäss viel stärker erwärmen als die späteren, bereits an ein verdünntes Schwefelsäuregemisch gelangenden, an der Berührungszone beider Flüssigkeiten mag die Temperatur vorübergehend 100° und mehr erreichen u. a. m. Dagegen variirt die Temperatur des Gesammtgemisches nach lege artis vollzogenem Umschwenken, wie häufige Messungen ergaben, nur innerhalb enger Grenzen, von ca. 75 bis 82°. Um von vornherein gleichmässigere Erwärmungsgrade zu erzeugen, hätte es ja z. B. nahe gelegen, die Zucker-

1) Es ist nach den Untersuchungen von Neuberg sowie von van Ekenstein und Blanksma wohl als sicher anzunehmen, dass es sich nicht um Furfurol, sondern um Oxymethylfurfurol handelt.

2) Nach Reinbold, Pflüger's Archiv. 1904. Bd. 103 und Neuberg, Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1900. Bd. 31.



lösung nicht auf die Schwefelsäure fliessen, sondern von der auf den Boden des Glases geführten Pipette in langsamem Strome aufsteigen zu lassen, so dass sie jedesmal mit frischer Schwefelsäure in Berührung käme. Das Resultat solcher Versuche war aber durchaus kein günstiges, im Gegentheil.

All' diese Einzelheiten berühren indessen nicht den Kernpunkt der Frage. Dieser kann doch nur sein: Liefert das Verfahren in der Form, wie es von uns angegeben ist, befriedigende Werthe? Dieser empirisch-pragmatische Standpunkt ist der vorläufig allein ausschlaggebende. Ist das Verfahren im Princip verfehlt, wie Forschbach und Severin durch die Anführung ihrer Temperaturmessungen, d. h. durch den Nachweis, dass die einzelnen Phasen des Processes ungleich verlaufen, doch offenbar darthun wollen, so ist es unlogisch, einen Weg zur Verbesserung unter Beibehaltung des Princips auch nur suchen zu wollen[1]); ist das Verfahren aber praktisch brauchbar, wie wir es, auf Grund nicht Hunderter, sondern Tausender von Einzelversuchen behaupten, so mag man sich mit der Thatsache, dass eine Summe ungleichartiger Einzelprocesse ein (relativ) gleichartiges Endresultat ergiebt, bis auf weiteres abfinden, zumal die Ungeklärtheit der ganzen Reaction einen Versuch, ihre einzelnen Stadien zu controliren, wenig aussichtsreich erscheinen lässt.

Danach hätten sich Forschbach und Severin damit begnügen können, ihre eigenen Messungen, die mit Fehlern in der oben genannten Höhe behaftet sind, zu veröffentlichen. Diese genügen ja auch vollständig, um das Verfahren als unbrauchbar erscheinen zu lassen, wenn — nun wenn eben bei richtiger Ausführung Differenzen wie die genannten auftreten. Es bleibt dann freilich ungeklärt, wenn man nicht völlig kritik- oder gewissenloses Vorgehen unsererseits annehmen will, woher es kommt, dass unsere eigenen zahlreichen Versuche durchaus nicht so betrübend ausfielen. Die Methode erfordert eben, so einfach sie an sich ist, eine gewisse Einarbeitung, die Beherrschung einer bestimmten Technik. Um sich diese anzueignen, ist es rathsam, bevor man eigene Untersuchungen in Angriff nimmt, möglichst ausgiebig Parallelversuche und Controlen an Testlösungen auszuführen, und da wird man beobachten, wie die Zahl der anfänglich unterlaufenden Fehler sich rapide vermindert. Dieses Stadium der Einarbeitung, das die Herren Forschbach und Severin im Zeitpunkte ihrer Veröffentlichung offenbar noch nicht überwunden hatten, ist mit Vortheil zu einer Kritik der eigenen Arbeitsweise zu verwerthen, eignet sich aber weit weniger zu einer objectiven Würdigung einer auf ausgedehnten Vorversuchen gegründeten Methode. Da wir den von unseren Kritikern angeführten Messungen zur Widerlegung doch schliesslich nur wieder andere Messungen entgegensetzen können, so geben wir hier eine Anzahl von solchen wieder, die im Laboratorium der II. medicinischen Klinik von verschiedenen Beobachtern ausgeführt worden sind. (Siehe umstehende Tabelle.)

Wir bemerken dazu, dass die Testlösungen theilweise von verschiedenen Untersuchern hergestellt und alle Vorsichtsmaassregln, um subjective Beeinflussungen auszuschalten, getroffen waren. es wurde z. B., nachdem von einer Seite das Gesichtsfeld auf Farbengleichheit eingestellt war, von anderer Seite die Ablesung des Resultats vorgenommen. Das im Folgenden wiedergegebene Material dürfte genügen, um die Behauptung zu rechtfertigen, dass die Fehlerhaftigkeit der von Forschbach und Severin erhaltenen Ergebnisse nicht in der Methode begründet, sondern der Mangelhaftigkeit der Ausführung im Breslauer Laboratorium zuzuschreiben ist.

1) Wo concentrirte H_2SO_4 und wässrige Lösungen zu gegenseitiger Einwirkung gelangen, müssen natürlich local immer grosse Temperaturdifferenzen auftreten, gleichgiltig, ob das Gemisch von aussen gekühlt wird oder nicht.



Beobachter	Testlösung Glukose	Untersuchte Lösung Glukose		Fehler
		gefunden	berechnet	
	pCt.	pCt.	pCt.	pCt.
Dr. H.	0,0200	0,0233	0,0220	+ 5,9
do.	0,0200	0,0229	0,0220	+ 4,1
do.	0,0200	0,0219	0,0220	— 0,5
do.	0,0200	0,0221	0,0220	+ 0,5
do.	0,0200	0,0218	0,0220	— 1,0
Dr. R—f	0,0200	0,0229	0,0220	+ 4,1
do.	0,0200	0,0223	0,0220	+ 1,4
do.	0,0200	0,0211	0,0220	— 4,1
do.	0,0200	0,0215	0,0220	— 2,3
Dr. L.	0,0200	0,2290	0,0220	+ 4,1
do.	0,0200	0,0201	0,0220	+ 0,5
do.	0,0200	0,0202	0,0220	+ 1,0
do.	0,0200	0,0156	0,0150	+ 4,0
do.	0,0200	0,0102	0,0100	+ 2,0
do.	0,0100	0,0078	0,0080	— 2,5
do.	0,0100	0,0081	0,0080	+ 1,3
Dr. R—f	0,0200	0,0197	0,0200	— 1,5
do.	0,0200	0,0222	0,0215	+ 3,3
do.	0,0200	0,0100	0,0100	± 0,0
do.	0,0200	0,0103	0,0100	+ 3,0
Dr. L.	0,0200	0,0121	0,0120	+ 0,8
Dr. R—f	0,0200	9,0121	0,0120	+ 0,8

Ein Gleiches gilt hinsichtlich der behaupteten Ungleichheit der Farbennuance. Wir betonen mit aller Entschiedenheit, dass eine solche in einem die colorimetrische Bestimmung irgendwie beeinträchtigenden Maasse nicht besteht, am allerwenigsten bei Vergleichung reiner Traubenzuckerlösungen (s. hierzu Tabelle IV bei Forschbach und Severin), aber auch bei Blut und Serum nicht, wenn diese frisch, d. h. nicht mehr wie einige Stunden alt, verwendet werden, eine Vorsichtsmaassregel, die so wie so wegen der Gefahr von Zuckerverlust durch Glykolyse geboten ist. Eine wesentliche, eigentlich selbstverständliche Forderung ist die Verwendung reinen, besonders von Chloriden möglichst befreiten Eisenhydroxyds. Wir haben auf die Nothwendigkeit, das käufliche Ferrum oxyd. dialys. weiter durch Dialyse zu reinigen, in unserer Arbeit hingewiesen. Das 10proc. Präparat von Merck enthält etwa 0,5 pCt. Chlorid, nach 3tägigem Dialysiren gegen destillirtes Wasser nur noch etwa 0,08 pCt., welcher Procentsatz sich nicht mehr wesentlich weiter herabdrücken lässt. Mit diesem Präparat enteiweisstes Serum giebt fast genau denselben Farbenton wie reine Zuckerlösung, während bei Verwendung des käuflichen Präparates leicht gelbstichige Töne auftreten, die übrigens im allgemeinen die Farbenvergleichung nur erschweren, nicht unmöglich machen. Der Grund der Missfärbung dürfte in der Einwirkung des durch die Schwefelsäure freigemachten Chlorwasserstoffs bezw. Chlors auf vorhandene organische Stoffe zu suchen sein. Forschbach und Severin geben übrigens weder über die Reinheit des von ihnen verwendeten Präparates etwas an, noch darüber, ob sie überhaupt den möglichen Einfluss dieser und anderer Fehlerquellen, die mit der Methode an sich nichts zu thun haben, in den Kreis ihrer Erwägungen gezogen haben.

Was schliesslich den principiellen Einwand betrifft, dass der neben dem Traubenzucker vorhandene Mehrbetrag an Kohlehydraten im Serum zu Unrecht auf eine Standardtraubenzuckerlösung bezogen werde, da es möglich wäre, dass dieser seiner Natur nach unbekannte Mehrbetrag in grösserer Menge Furfurol liefert und dadurch



der Gesammtbetrag an Kohlehydraten zu hoch befunden wird, so haben wir selbst diesen Punkt in unserer Arbeit erörtert und verweisen hier darauf. Mit gleichem Recht lässt sich gegen eine alleinige Bestimmung des Traubenzuckers einwenden, dass sie möglicherweise nur einen Theil der am Stoffwechsel betheiligten Kohlehydrate bestimmt. Das Ideale wäre freilich eine Methode, welche sämmtliche hier in Betracht kommenden Kohlenhydrate qualitativ wie quantitativ zu erkennen gestattet. Von diesem Punkt ist die Forschung indess heute noch weit entfernt. Wir glauben übrigens, das Verdienst für uns in Anspruch nehmen zu können, auf die Bedeutung, welche den nicht als Glukose im Serum vorhandenen Kohlenhydraten bei Diabetes und in anderen pathologischen Verhältnissen zukommt, durch den Nachweis ihrer relativ nicht unbeträchtlichen Menge zuerst die Aufmerksamkeit gelenkt zu haben. Für die weitere Erforschung dieses Gebiets erscheint es uns jedenfalls fruchtbarer, eine Methode anzuwenden, welche diesen Betrag, wenn auch in quantitativ nicht ganz exacter Weise, zu erkennen gestattet, als eine solche, welche ihn überhaupt vernachlässigt, wenigstens soweit es sich um nicht reducirende Kohlenhydrate handelt.

Druckfehlerberichtigung.

In der Arbeit des Herrn Dr. B. O. Pribram: „Quantitative Bestimmung von l-β-Oxybuttersäure in Harn und Blut" (diese Zeitschrift, X. Bd., 2. Heft) sind folgende Druckfehler zu berichtigen:

Seite 280, Zeile 15 von oben soll es heissen statt:

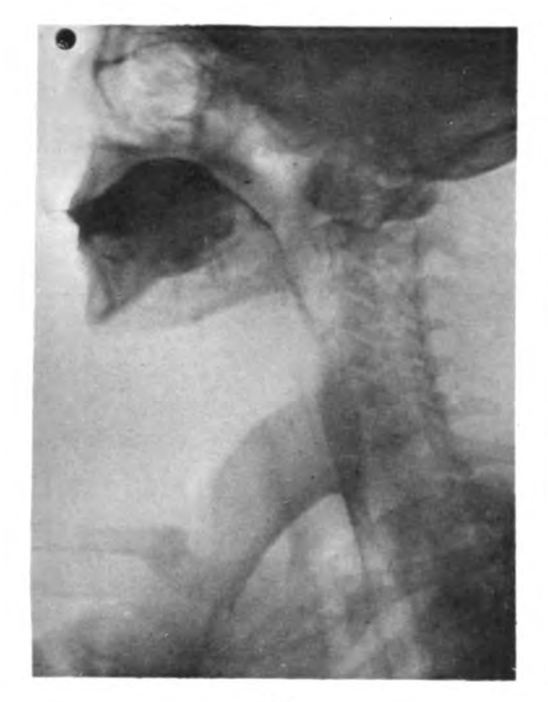
. . . . während 0,1288 g in der Lösung enthalten waren,
. . . . während **0,11288** g . . . . und

Seite 283, Zeile 10 von unten, statt:

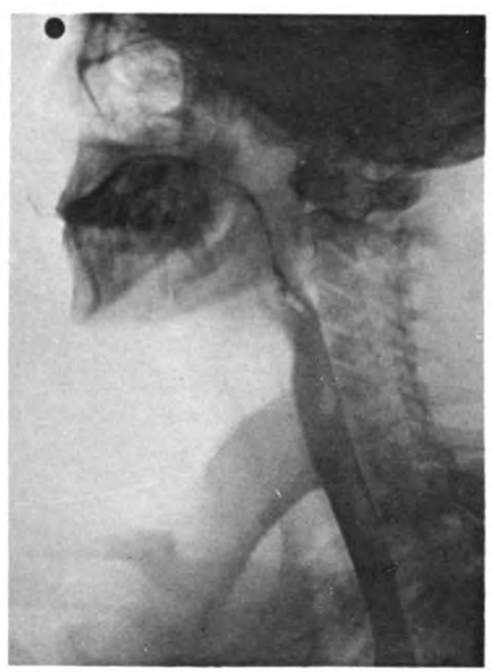
. . . . nach vorherigem Titriren
. . . . nach voherigem **Filtriren.**

Druck von L. Schumacher in Berlin N 4.

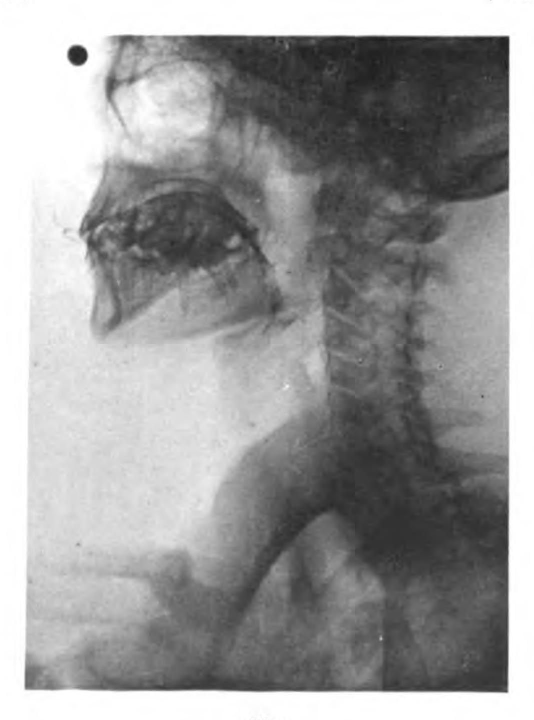




VIII i



VIII l



VI m



Lichtdruck von W. Neumann & Co., Berlin S 42.

8. 9.

11 12 2 4 6 8 8 10 12

Inject. intravenös
5,0 Tuberculin.

5.

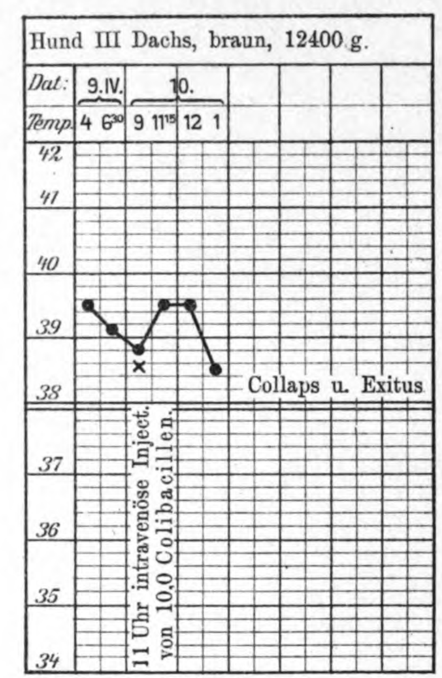


Fig. 27 a.

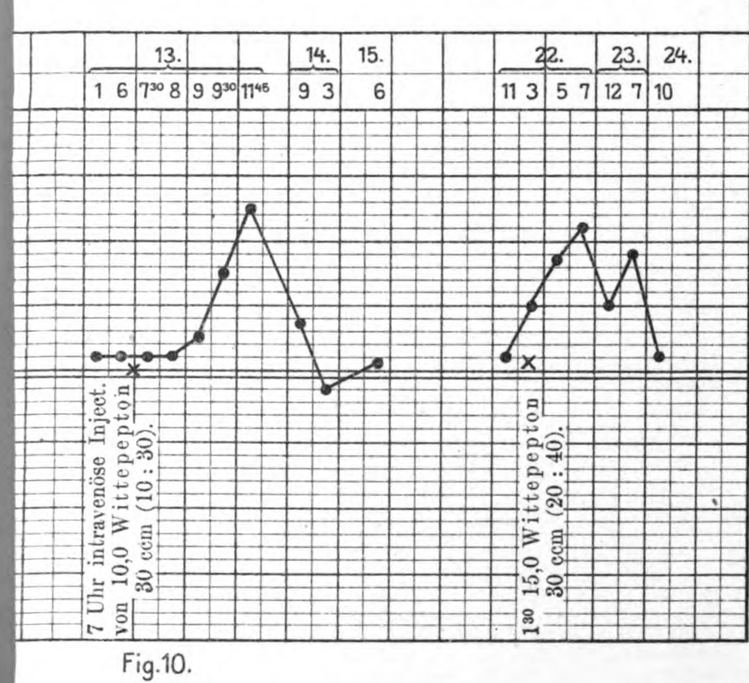
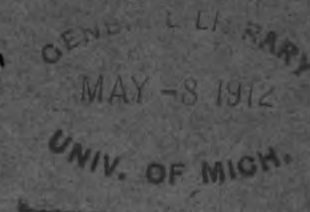


Fig. 10.

E. Laue, Lith. Inst. Berlin.

ZEITSCHRIFT



FÜR

EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

THERAPIE.

HERAUSGEGEBEN

VON

L. BRIEGER (BERLIN), H. E. HERING (PRAG),
F. KRAUS (BERLIN), R. PALTAUF (WIEN).

ZEHNTER BAND. DRITTES HEFT.
(SCHLUSS DES BANDES.)
MIT 13 TAFELN, 97 ABBILDUNGEN UND 4 CURVEN IM TEXT.

BERLIN 1912.
VERLAG VON AUGUST HIRSCHWALD.
NW. UNTER DEN LINDEN 68.

Ausgegeben am 12. April 1912.

Handbuch
der allgemeinen und speziellen
Arzneiverordnungslehre.
Auf Grundlage des Deutschen Arzneibuches 5. Ausgabe und der neuesten ausländischen Pharmakopöen bearbeitet von
Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **C. A. Ewald**
und Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **A. Heffter.**
Mit einem Beitrag
von Prof. Dr. E. Friedberger.
14. gänzlich umgearbeitete Auflage.
1911. gr. 8. Gebd. 18 M.

Polyzythämie und Plethora
von Geh. Rat Prof. Dr. **H. Senator.**
1911. 8. 2 M. 40 Pf.

Pathologisch-anatomische
Diagnostik
nebst Anleitung zur Ausführung von Obduktionen sowie von pathologisch-histologischen Untersuchungen
von Geh. Rat Prof. Dr. **Joh. Orth.**
Siebente durchgesehene u. vermehrte Aufl.
1909. gr. 8. Mit 438 Textfiguren. 16 M.

Leitfaden zur klinischen Untersuchung des Blutes
von Dr. med. **C. S. Engel.**
Dritte Auflage.
1908. gr. 8. Mit 49 Textfig. u. 2 Taf. 5 M.

Die Salzsäuretherapie
auf theoretischer u. praktischer Grundlage
bearbeitet von Prof. Dr. **H. Leo.**
1908. gr. 8. 3 M. 20 Pf.

**Sammlung
klinischer Abhandlungen über Pathologie und Therapie der Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen**
herausgegeben von Prof. Dr. **Carl v. Noorden.**
7. und 8. Heft. Ueber die Behandlung einiger wichtigen Stoffwechselstörungen (Hungerzustand, Mastkuren, Entfettungskuren, Gicht)
von Prof. Dr. Carl von Noorden.
gr. 8. 1909. 2 M. 80 Pf.
9. und 10. Heft. Die Vagotonie. Eine klinische Studie von Priv.-Doz. Dr. Hans Eppinger und Dr. Leo Hess (Wien).
gr. 8. 1910. 2 M. 80 Pf.

Internationale Beiträge zur Pathologie und Therapie der Ernährungsstörungen, Stoffwechsel- und Verdauungskrankheiten.
Unter Mitwirkung hervorragender Mitarbeiter und Herausgeber redigiert
von **A. Bickel.**
III. Bd. 4 Hefte. 1912. gr. 8.
Mit Textfiguren. à Heft 3 M.

Verlag von August Hirschwald in Berlin.

Soeben erschien:
Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung
von Prof. Dr. **Carl von Noorden.**
Sechste vermehrte u. veränderte Auflage.
1912. gr. 8. 10 M.

Die Erkrankungen des Herzbeutels und ihre Behandlung
von Stabsarzt Dr. **Franz Sinnhuber,**
dirig. Arzt etc.
1911. gr. 8. Mit 18 Textfig. 3 M.

Deszendenz und Pathologie.
Vergleichend-biolog. Studien und Gedanken
von Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **D. v. Hansemann.**
1909. gr. 8. 11 M.

**Atlas
der bösartigen Geschwülste**
von Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **D. v. Hansemann.**
Zweite Aufl. gr. 8. Mit 106 Textfiguren.
1902. 8 M.

Die experimentelle Diagnostik, Serumtherapie und Prophylaxe der Infektionskrankheiten
von Stabsarzt Prof. Dr. **E. Marx.**
Zweite Aufl. 8. Mit 2 Taf. 1907. 8 M.
(Bibl. v. Coler-v. Schjerning, XI. Bd. 2. Aufl.)

Die Fäzes des Menschen
im normalen und krankhaften Zustande mit besonderer Berücksichtigung der klinischen Untersuchungsmethoden
von Prof. Dr. **Ad. Schmidt**
und Prof. Dr. **J. Strasburger.**
Dritte neubearbeitete und erweiterte Aufl.
Mit 15 lithogr. Tafeln u. 16 Textfig.
1910. gr. 8. 21 M.

**Zeittafeln
zur Geschichte der Medizin**
von Prof. Dr. **J. L. Pagel.**
1908. gr. 8. Gebd. 3 M.

Jahresbericht
über die Leistungen und Fortschritte
in der gesamten Medizin.
(Fortsetzung v. Virchow's Jahresbericht.)
Unter Mitwirkung zahlreicher Gelehrten.
Herausgegeben von **W. Waldeyer** und **C. Posner.**
46. Jahrgang. Bericht für das Jahr 1911.
2 Bde. (6 Abt.) Preis des Jahrg. 46 M.

Inhalt.

		Seite
XXV.	Die Bewegungen der Speiseröhre unter normalen und pathologischen Verhältnissen auf Grund röntgenkinematographischer Untersuchungen. Von F. Kraus. (Hierzu Tafel XII—XVI und 96 Abbildungen im Text.)	363
XXVI.	Aus dem Laboratorium der medicinischen Klinik in Erlangen. Studien zur Verdauungsleukocytose beim Kaninchen und beim Hund. Von Moritz Brasch	381
XXVII.	Aus dem Laboratorium der medicinischen Klinik und dem hygienisch-bakteriologischen Institut der Universität Erlangen. Eiweissumsatz und Ueberempfindlichkeit. I. Mittheilung: Ueber den Einfluss parenteral verabreichter Proteinsubstanzen verschiedenster Herkunft auf das Blutbild. Von A. Schittenhelm, W. Weichardt und W. Grisshammer	412
XXVIII.	Aus dem Laboratorium der medicinischen Klinik und dem hygienisch-bakteriologischen Institut der Universität Erlangen. Eiweissumsatz und Ueberempfindlichkeit. II. Mittheilung: Ueber die Beeinflussung der Körpertemperatur durch parenterale Einverleibung von Proteinsubstanzen verschiedener Herkunft. Von A. Schittenhelm, W. Weichardt und F. Hartmann. (Hierzu Tafel XVII—XX.)	448
XXIX.	Aus der Königlichen Universitätspoliklinik zu Berlin (Director: Geh. Med.-Rath Prof. Dr. Goldscheider). Yohimbin-Spiegel als Blutdruckmittel, verglichen mit Nitroglycerin. (Ein Beitrag zur Bewerthung spontaner und künstlicher Druckbewegungen.) Von Alfred Pongs, Arzt. (Hierzu Tafel XXI—XXIV und 4 Curven im Text.)	479
XXX.	Aus der inneren Abtheilung des Krankenhauses der jüdischen Gemeinde in Berlin (Director: Prof. Dr. H. Strauss). Ueber die Beziehungen des Bromnatriums zur Bildung nephritischer Hydropsien. (Substitution des NaCl durch NaBr bei der chlorarmen Ernährung.) Von Dr. J. Leva (Tarasp). (Mit 1 Abbildung im Text.)	522
XXXI.	Aus der II. medicinischen Klinik der Königlichen Charité zu Berlin. Zur Bestimmung des Blutzuckers durch Colorimetrie. (Erwiderung an die Herren Forschbach und Severin.) Von K. Reicher und E. H. Stein	532

Einsendungen für die **Zeitschrift für experimentelle Pathologie und Therapie** werden an Herrn Geh. Med.-Rath Prof. Dr. F. Kraus in Berlin NW., Brücken-Allee 7, oder an Herrn Prof. Dr. Theodor Brugsch in Berlin W., Haberlandstrasse 3, direct oder durch die Verlagsbuchhandlung erbeten.

Druck von L. Schumacher in Berlin N. 4.





